Ministerio de Salud

Gobierno de Chile

Subsecretaría de Salud Pública
División de Planificación Sanitaria
Departamento Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Espondilitis Anquilosante

Tecnología Sanitaria Evaluada: Fenilbutazona, eurozina-re, ciclobenzaprina, mydriacyl, duloxetina, deflazacort, pregabalina, prednisona, flexon, paracetamol, tramadol, etoricoxib, celecoxib, metrotexato, azulfidine, secukinumab, infliximab, golimumab, etanercept, certolizumab y adalimumab.

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.
Ley Nº 20.850. "Ley Ricarte Soto".

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Espondilitis Anquilosante. Santiago, MINSAL 2017.
Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.
Fecha 1ª Edición: 2017

ÍNDICE

1. SOLICITUD 5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA 5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS 5
4. RESUMEN EJECUTIVO 6
Eficacia de los tratamientos 6
Análisis Económico 7
Implementación y efectos en las redes asistenciales 7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD 9
Diagnóstico e identificación de subgrupos 9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES 10
Programas de ejercicio 10
Alternativas farmacológicas 10
Cirugía 10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS 11
Adalimumab 11
Certolizumab 11
Etanercept 12
Golimumab 12
Infliximab 12
Secukinumab 13
8. ANALISIS CRITERIOS DE INGRESO 14
Pertinencia de la indicación 14
Seguridad 14
Umbral 14
Disponibilidad del Fondo 15
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS 16
Resultados de la búsqueda de evidencia 16
Resumen de resultados 17
Adalimumab 20
Certolizumab 22
Etanercept 24

Golimumab 27
Secukinumab 29
Infliximab 30
Consideraciones adicionales 31
10. ANÁLISIS ECONÓMICO 32
Resultados y descripción de la evidencia encontrada 32
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria 38
Acuerdos de riesgo compartido 38
Precio Máximo Industrial 39
Impacto Presupuestario 41
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES 43
12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES 45
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN 51
14. CONCLUSIÓN 52
REFERENCIAS 53
ANEXO SEGURIDAD 60
Seguridad de Adalimumab 60
Seguridad de Certolizumab 67
Seguridad de Etanercept 72
Seguridad de Golimumab 79
Seguridad de Secukinumab 85

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

1. SOLICITUD

Fenilbutazona, eurozina-re, ciclobenzaprina, mydriacyl, duloxetina, deflazacort, pregabalina, prednisona, flexon, paracetamol, tramadol, etoricoxib, celecoxib, metrotexato, azulfidine, secukinumab, infliximab, golimumab, etanercept, certolizumab y adalimumab para Espondilitis Anquilosante, espondiloartritis anquilosante, espondiloartropatría indiferenciada grave, espondilosis anquilosante y pelviespondilopatía.

2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Espondilitis Anquilosante, espondiloartritis anquilosante, espondiloartropatría indiferenciada grave, espondilosis anquilosante, pelviespondilopatia.

3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Fenilbutazona, eurozina-re, ciclobenzaprina, mydriacyl, duloxetina, deflazacort, pregabalina, prednisona, flexon, paracetamol, tramadol, etoricoxib, celecoxib, metrotexato, azulfidine, secukinumab, infliximab, golimumab, etanercept, certolizumab y adalimumab.

4. RESUMEN EJECUTIVO

La Espondilitis Anquilosante (EA) es una enfermedad crónica inflamatoria que produce dolor y rigidez en diversos puntos del cuerpo. Suele desarrollarse en adultos jóvenes, entre los 20 y 30 años, y se estima que puede existir una predisposición genética para desarrollarla. Se ha estimado que la prevalencia en América Latina es de 10,2 por cada 10.000 habitantes, siendo más común en hombres que en mujeres. Para pacientes que no han respondido a la terapia de primera línea con Antiinflamatorios no Esteroidales (AINEs), se ha sugerido el uso de medicamentos biológicos Anti-TNFs.

Eficacia de los tratamientos

Adalimumab (ADA) probablemente logra una mayor proporción de pacientes con EA en ASAS 40, y podría aumentar la proporción de pacientes que logran ASAS remisión parcial a las 12 semanas. Además, probablemente aumenta la proporción de pacientes que logran BASDAI 50 a las 12 y 24 semanas, mientras que es incierto su efecto sobre ASAS 40 en pacientes con EANR, no obstante, probablemente incremente la proporción de estos pacientes que alcance BASDAI 50 a las 12 semanas.

Certolizumab (CTZ) podría lograr que una mayor proporción de pacientes con EA y EANR alcancen ASAS 40 a las 12 y 24 semanas.

Etanercept (ETA) podría lograr una mayor proporción de pacientes con EA que alcancen ASAS 40 a las 12 semanas, y podría aumentar la proporción de personas que alcanzan ASAS remisión parcial a las 24 semanas de intervención. Además, probablemente reduce el índice BASDAI a las 24 semanas, y podría aumentar la proporción de pacientes que alcanzan BASDAI 50 a las 12 semanas. En pacientes con Espondiloartritis Axial no Radiográfica (EANR), ETA podría lograr una mayor proporción de pacientes que alcancen ASAS 40 a las 12 semanas, mientras que probablemente no tiene un efecto sobre el índice BASDAI a las 12 semanas.

Es incierto que Golimumab (GOL) logre una mayor proporción de pacientes con EA que alcancen ASAS 40 a las 14-16 semanas, pero podría lograr que una mayor proporción alcance ASAS 40 a las 24 semanas. Además, podría aumentar la proporción de pacientes que logren BASDAI 50 a las 14 y 24 semanas, mientras que podría aumentar la proporción de pacientes con EANR que alcancen ASAS 40 a las 14-16 semanas.

Secukinumab (SEC) podría lograr ligeramente que una proporción de pacientes con EA que alcancen ASAS 40 a las 12 semanas de tratamiento, mientras que no se encontró evidencia en pacientes con EANR.

Es incierto si Infliximab (IFX) produce alguna diferencia en ASAS40 y BASDAI 50 medido a las 12 semanas en pacientes con EA, porque la certeza en la evidencia es muy baja. Por otro lado, IFX no

generaría una diferencia importante en ASAS 40 a las 24-28 semanas en pacientes con EA, mientras que probablemente alcance una mayor proporción de BASDAI 50 a las 28-30 semanas. Por último, es incierto su efecto sobre pacientes con EANR medido como ASAS 40 a las 16 semanas, porque la certeza en la evidencia es muy baja.

Análisis Económico

Existe gran incertidumbre alrededor de los resultados de las evaluaciones económicas que puedan tener en los pacientes el tratamiento con inhibidores del TNF alfa para pacientes con EA. No se encontró evidencia de evaluaciones económicas para pacientes con EANR.

En general, agencias de distintos países (Canadá, Inglaterra, Australia, Uruguay y México) recomiendan el uso de ADA, CTZ, ETA, GOL y SEC para el tratamiento de EA que progresa después del tratamiento con AINEs. Algunas agencias (Canadá e Inglaterra) han realizado esta recomendación siempre y cuando se considere un costo razonable para estos medicamentos.

El impacto presupuestario estimado para el año 2018 fue de $MM8.215 (ADA), $MM7.582 (CTZ), $5.352 (ETA), $MM 5.357 (GOL), $MM4.880 (SEC), $MM 14.645 (IFX).

Implementación y efectos en las redes asistenciales

En general se recomienda la implementación, no obstante, es necesario reforzar algunos exámenes y el requerimiento de rehabilitación.

Problema de Salud	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorable / No favorable	Etapa en que se excluye	Observaciones
Espondilitis	Fenilbutazona	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Eurozina-re	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Ciclobenzaprina	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Mydriacyl	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Duloxetina	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral

Espondilitis	Deflazacort	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Pregabalina	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Predinsona	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Flexon	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Paracetamol	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Tramadol	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Etoricoxib	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Celecoxib	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Metrotexato	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No posee indicación.
Espondilitis	Azulfidine	No	No se evalúa	Análisis criterio de ingreso	No supera umbral
Espondilitis	Secukinumab	Si	Favorable	No se excluye	
Espondilitis	Infliximab	Si	No favorable	Impacto presupuestario	Supera disponibilidad del Fondo.
Espondilitis	Golimumab	Sí	Favorable	No se excluye	
Espondilitis	Etenercept	Sí	Favorable	No se excluye	
Espondilitis	Certolizumab	Sí	Favorable	No se excluye	
Espondilitis	Adalimumab	Sí	Favorable	No se excluye	

5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Espondilitis anquilosante (EA) es una enfermedad crónica inflamatoria que produce dolor y rigidez en la columna, cuello y en algunos casos en las caderas y talones. La enfermedad suele desarrollarse en adultos jóvenes, entre los 20 y 30 años (1). EA es parte de la familia de espondiloartritis, siendo la más común de esta familia. En general hay una correlación entre la prevalencia de EA y la prevalencia del antígeno humano leucocito (HLA)-B27 en una población. Se estima que puede existir una predisposición genética hasta el tercer grado de consanguinidad, lo cual aumentaría el riesgo de desarrollar EA (2). Otras causas estudiadas puede ser la exposición del sistema inmune a microbios y también los micro traumas producidos por estrés mecánico podrían actuar como co-activador de la inflamación.

La incidencia y la prevalencia de EA en una población va a depender del grupo étnico de estudio y del criterio de diagnóstico. En un estudio de prevalencia mundial de EA, se calculó para América Latina una prevalencia de 10,2 por cada 10.000 habitantes. Además, en la literatura se menciona que EA es de dos a tres veces más común en hombres que en mujeres (3).

Diagnóstico e identificación de subgrupos

Generalmente, se comienza a sospechar de EA en pacientes con dolor crónico de espalda antes de los 45 años. Una historia de lumbago que ha sido casi continuo por a lo menos 3 meses o más se encuentra en la mayoría de estos pacientes, no obstante, para lograr establecer el diagnóstico de EA, el paciente debe ser sometido a un examen físico, test de laboratorio para descartar la presencia del antígeno leucocito HLA-B27 y hallazgos característicos en imágenes médicas (rayos X y en algunos casos MRI). Sin embargo, existe una proporción de pacientes que tienen la misma sintomatología, pero sin hallazgos con imágenes médicas que permitan identificar EA. A esta condición se le denomina Espondiloartritis Axial no Radiográfica (EANR).

La Sociedad Internacional de evaluación de espondiloartritis (ASAS por sus siglas en inglés) generó los criterios modificados de Nueva York para EA de 1984, con el fin de distinguir EA del resto de las espondiloartritis, los cuales aún continúan siendo válidos a nivel internacional (4).

En el tratamiento para aliviar el dolor producido por esta enfermedad, los pacientes son tratados con Antiinflamatorios no Esteroidales (AINEs) o analgésicos (5,6). Sin embargo, existe una proporción de pacientes con esta condición para los que el tratamiento con AINEs no alivia los síntomas.

6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES

Programas de ejercicio

Independiente del avance de la enfermedad, numerosas recomendaciones y guías clínicas han mencionado que los programas de ejercicio para pacientes con espondiloartritis son importantes para reducir la actividad de la enfermedad, mejorar la calidad de vida y la forma física de estos pacientes (5–7).

Alternativas farmacológicas

Dependiendo de la actividad y el avance de la enfermedad, algunas guías han recomendado el uso de analgésicos y drogas opiáceas (5), y el uso de glucocorticoides por vía inyectable o parenteral (5,7).

Cirugía

Por último, en caso de daño estructural evidenciado de forma radiográfica, se ha recomendado la artroplastia total de cadera, así como también la osteotomía correctiva espinal en pacientes con deformidad severa (5).

7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Desde el diagnóstico, el tratamiento de cada paciente debe ser ajustado según sus necesidades y estado de salud. ASAS recomienda un tratamiento integral, compuesto por una parte no farmacológica (educación y ejercicio regular) junto con farmacoterapia. Para primera línea se recomiendan AINEs (inclusive también se podría considerar el uso de analgésicos, como paracetamol y opioides para el control del dolor). En pacientes con tratamiento de primera línea, si la enfermedad persiste, se recomienda continuar el tratamiento farmacológico con medicamentos anti-TNF (4), tales como adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, secukinumab y etanercept.

Los medicamentos prednisona, pregabalina, deflazacort, duloxetina, mydriacyl (tropicamide), ciclobenzaprina, fenilbutazona, eurozina-re o sulfasalazina, tramadol, paracetamol, celecoxib y etoricoxib no son considerados como de alto costo (sección "Análisis Criterios de Ingreso"), por lo que no se detallará su información. De forma similar, metotrexato no cuenta con indicación para este tipo de patologías, por lo cual tampoco será incluida en la descripción del tratamiento.

Adalimumab

Registro e Indicación

Adalimumab cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP) e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Solución inyectable 40mg/0,4 ml y 40 mg/0.8 mL (B-2666/17, B-2290/13, B-2416/14, B-1765/13).

Laboratorio

Humira® de Abbvie

Posología

40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea

Certolizumab

Registro e Indicación

Certolizumab cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Solución inyectable 200 mg/mL (B-2227/16)

Laboratorio

Cimzia® de Laboratorio Biopas

Posología

Dosis de carga, en adultos 400mg, igual a 2 inyecciones subcutáneas de 200mg cada una en las semanas 0, 2 y 4. Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento en pacientes adultos es de 200mg cada 2 semanas.

Etanercept

Registro e Indicación

Etanercept cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Liofilizado para solución inyectable 25 mg con solvente (B-795/15)
Solución inyectable 25mg/0,5mL (B-2064/13)
Solución inyectable 50mg/1mL (B-2065/13)
Solución inyectable 50 mg/1mL, autoinyector prellenado (B-2184/16)

Laboratorio

Enbrel® de laboratorios Wyeth

Posología

Dosis recomendada es de 25mg administrados dos veces a la semana o de 50mg administrados una vez a la semana.

Golimumab

Registro e Indicación

Golimumab cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Solución concentrada para perfusión 50 mg/ 4Ml (B-2414/14)
Jeringa prellenada solución inyectable 100mg/mL (B-2495/15)
Pluma prellenada autoinyector solución inyectable 100mg/mL (B-2460/15)
Solución inyectable 50mg/0,5 mL jeringa prellenada y pluma (B-2197/16)

Laboratorio

Simponi® de Johnson & Johnson

Posología

Administrar 50mg una vez al mes, el mismo día de cada mes

Infliximab

Registro e Indicación

Infliximab cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Liofilizado para solución inyectable 100mg (B-2623/16, B-2624/16, B-664/15)

Laboratorio

Remicade de Johnson & Johnson.

Posología

5mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión. A las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas.

Secukinumab

Registro e Indicación

Secukinumab cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

Presentaciones

Recombinante solución inyectable en autoinyector (lápiz prellenado) 150mg/mL (B-2450/15)

Laboratorio

Cosentyx de Novartis

Posología

Dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en la semana 0, 1, 2 y 3, luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana 4.

8. ANALISIS CRITERIOS DE INGRESO

Pertinencia de la indicación

Todos los medicamentos (excepto Metotrexato) cumplen el criterio, dado que todos están registrados e indicados para adultos con EA y EANR, con respuesta inadecuada a la terapia convencional.

Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado. El ISP no notifica alertas de seguridad para Adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, secukinumab y etanercept. Sin embargo, el ISP indica que adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, secukinumab y etanercept podrían generar la reactivación del virus hepatitis B.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

De acuerdo a esto, Adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, secukinumab y etanercept cumplen el criterio de seguridad.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

Umbral

Prednisona, pregabalina, deflazacort, duloxetina, mydriacyl (tropicamide), ciclobenzaprina, fenilbutazona, eurozina-re o sulfasalazina, tramadol, paracetamol, celecoxib, flexon, azulfidine y etoricoxib no cumplen con este criterio, al no superar el umbral de alto costo.

Para el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante con Adalimumab. La dosis recomendada es de 40 mg de adalimumab administrados en semanas alternas como dosis única en inyección por vía subcutánea. Para esta posología el precio anual por paciente es de $ 3.191.196

Para el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante con Certolizumab. La dosis recomendada es de 400mg en adultos, igual a 2 inyecciones subcutáneas de 200mg cada una en las semanas 0, 2 y 4.

Después de la dosis de inicio, la dosis de mantenimiento en pacientes adultos es de 200 mg cada 2 semanas. Para esta posología el precio anual por paciente es de $ 4.126.374.

Para el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante con Golimumab. La dosis recomendad es de 50mg una vez al mes, el mismo día de cada mes. Para esta posología el precio anual por paciente es de $ 6.218.160.

Para el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante con Infliximab. La dosis recomendada es de 5mg/kg administrados en perfusión intravenosa seguida de dosis adicionales de 5 mg/kg en perfusión. A las 2 y 6 semanas siguientes a la primera perfusión y posteriormente cada 8 semanas. Para esta posología el precio anual por paciente es de $ 9.672.432.

Para el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante con Secukinumab. La dosis recomendada es de 150 mg por inyección subcutánea, que se administra inicialmente en la semana 0, 1, 2 y 3, luego durante la fase de mantenimiento, mensualmente comenzando en la semana 4. Para esta posología el precio anual por paciente es de $ 4.162.016.

Mientras, para el tratamiento de la Espondilitis Anquilosante con Etanercept la dosis recomendada es de 25mg administrados dos veces a la semana o de 50mg administrados una vez a la semana y el costo por paciente al año es de $ 5.978.665.

Luego, bajo lo señalado anteriormente se hace la observación de que Adalimumab, certolizumab, golimumab, infliximab, secukinumab y etanercept cumplen con este criterio, ya que superan el umbral de alto costo ($2.418.399).

Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de $13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda.

Los tratamientos **adalimumab, infliximab, certolizumab, etanercept, golimumab y secukinumab** cumplen con este criterio ya que no sobrepasan la disponibilidad del fondo. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, secukinumab e infliximab en pacientes adultos con EA y EANR con respuesta inadecuada a la terapia convencional de primera línea.

Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. La información presentada fue extraída de 22 revisiones sistemáticas publicadas entre los años 2007 a 2016, que evaluaron el tratamiento de EA y EANR sin respuesta a terapia convencional, con anti TNF alfa (8–29). La mayoría de las comparaciones corresponde a un medicamento biológico (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab y secukinumab) versus placebo, según lo presentado en este resumen. Además, se encontró evidencia de comparaciones indirectas entre tratamientos, las cuales no fueron incluidas en este resumen. No se consideraron estudios que evaluaran vedolizumab u otros tratamientos biológicos, ni intervenciones que contemplaran dosis no indicadas por la EMA. Por último, se excluyeron artículos que utilizaban como comparador algún medicamento distinto a placebo (por ej., sulfasalazina), por estar analizando a población con respuesta inadecuada a terapia convencional. A continuación, en la tabla 1, se muestra un resumen con la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia. (Véase matriz de evidencia en Epistemonikos en Figura 1)	Existe evidencia abundante en la literatura respecto del tratamiento de la Espondilitis Anquilosante (EA) y la Espondiloartritis Axial no Radiográfica (EANR) con medicamentos anti TNF alfa. Se extrajeron los datos de 22 revisiones sistemáticas, las cuales incluyeron evidencia de 39 Estudios Clínicos Aleatorizados (ECA), publicados en 83 referencias. Se logró identificar 8 ECAs registrados en clinicaltrials.gov informados en las publicaciones de estudios primarios (30–37).
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Todos los estudios incluyeron pacientes adultos con EA o EANR, en los que haya fallado o que no toleren el tratamiento con Anti inflamatorios no Esteroidales (AINEs), que mantuvieron su terapia concomitante con este tipo de medicamentos.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Las intervenciones incluidas en los estudios fueron etanercept 50mg una vez a la semana o 25mg dos veces por semana, adalimumab 40mg cada dos semanas, golimumab 50mg subcutáneo cada cuatro semanas, certolizumab 400mg en la semana 0, 2 y 4, luego 200mg cada dos semanas, secukinumab 150mg cada cuatro semanas, e infliximab 3mg/kg y 5 mg/kg. Se consideró placebo como comparador, el cual se administraba en conjunto al tratamiento concomitante con AINEs.

Qué tipo de desenlaces se midieron	Los estudios midieron desenlaces relevantes para la evaluación de la enfermedad: ASAS 20, ASAS 30, ASAS 40, ASAS 50, ASAS 70, ASAS remisión parcial, ASAS 5/6, BASDAI, BASDAI 50, BASFI, nivel reactivo de proteína C, tasa de sedimentación de eritrocitos, test de Schober, distancia occipucio-pared, escala MASES, calidad de vida, BASMI, puntaje SPARCC lumbar y sacroilíaco, y escala SF-36.
Financiamiento de los estudios	Los estudios incluidos fueron financiados por Abbott (32,38–40), Wyeth de Pfizer (37,41–44), Centocor, Inc. Schering-Plough (33,45), Merck Sharp & Dohme Corp (34), UCB BIOSCIENCES GmbH (46), Pfizer (36), Immunex (47), Abbvie (48). No se pudo obtener la información de 3 artículos (49–52), mientras que en 1 estudio no se especifica el financiamiento (53). Por último,1 estudio fue financiados por gobierno (54).

AINEs: Antiinflamatorios no esteroidales; EA: Espondilitis Anquilosante; EANR: Espondiloartritis Axial no Radiográfica.

Resumen de resultados

Los desenlaces reportados, principalmente, corresponden a escalas que evalúan distintos aspectos de la evolución de la enfermedad en los pacientes. A continuación, se explican brevemente los principales desenlaces resumidos.

Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI): este índice evalúa la funcionalidad del paciente mediante un cuestionario de 10 preguntas sobre actividades de la vida cotidiana, por ejemplo, recoger objetos del suelo, levantarse del suelo o subir escalones sin ayuda. Cada respuesta se evalúa con una escala de 0 a 10, en donde 0 significa que es fácil realizar la actividad y donde 10 es imposible realizar la actividad. La puntuación BASFI final es el puntaje promedio obtenido de las 10 respuestas.

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI): este índice evalúa 6 condiciones fatiga, dolor de espalda, artritis periférica, entesitis, rigidez matutina y la duración de rigidez matutina, a través de un cuestionario de 6 preguntas. Cada respuesta tiene un puntaje de 0 a 10, en donde 0 es nada o ningún nivel de sensación y 10 indica u nivel severo de dolor o sensación. El puntaje final BASDAI se calcula obteniendo el promedio de las preguntas sobre rigidez matutina y duración de la rigidez matutina, sumado a los puntajes obtenidos en las respuestas restantes, luego el total se divide por 5, obteniendo el índice BASDAI.

La evaluación de la Sociedad Internacional de Evaluación de la Espondiloartritis, Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) (55), permite evaluar el mejoramiento de un paciente de forma cuantitativa, a través de un cuestionario que involucra 4 dominios:

- Evaluación global del paciente: que tan activa estuvo la enfermedad durante la última semana. Medido, a través del cuestionario escala análoga visual (VAS) de 0 a 10, en donde 0 implica “enfermedad no activa” y 10 significa “enfermedad muy activa”.
- Evaluación del dolor: se mide que tanto dolor tiene en la espalda debido a la EA y que tanto dolor ha sufrido durante la noche. Medido a través de la escala VAS de 0 a 10.

- Nivel de funcionalidad medida a través del índice BASFI
- Nivel de inflamación medido a través de BASDAI (preguntas de rigidez y duración de rigidez matutina).

La magnitud acompañando al ASAS (ejemplo ASAS 20), se define como un mejoramiento de al menos un 20% y un mejoramiento absoluto de al menos 1 unidad en una escala de 0 a 10 en al menos 3 de los cuatro dominios mencionados. Esto además de la ausencia de deterioro en el dominio restante (el que no mostró mejoría), considerando deterioro definido como un cambio negativo de 20% y neto de a lo menos 1 unidad en la escala de 1 a 10.

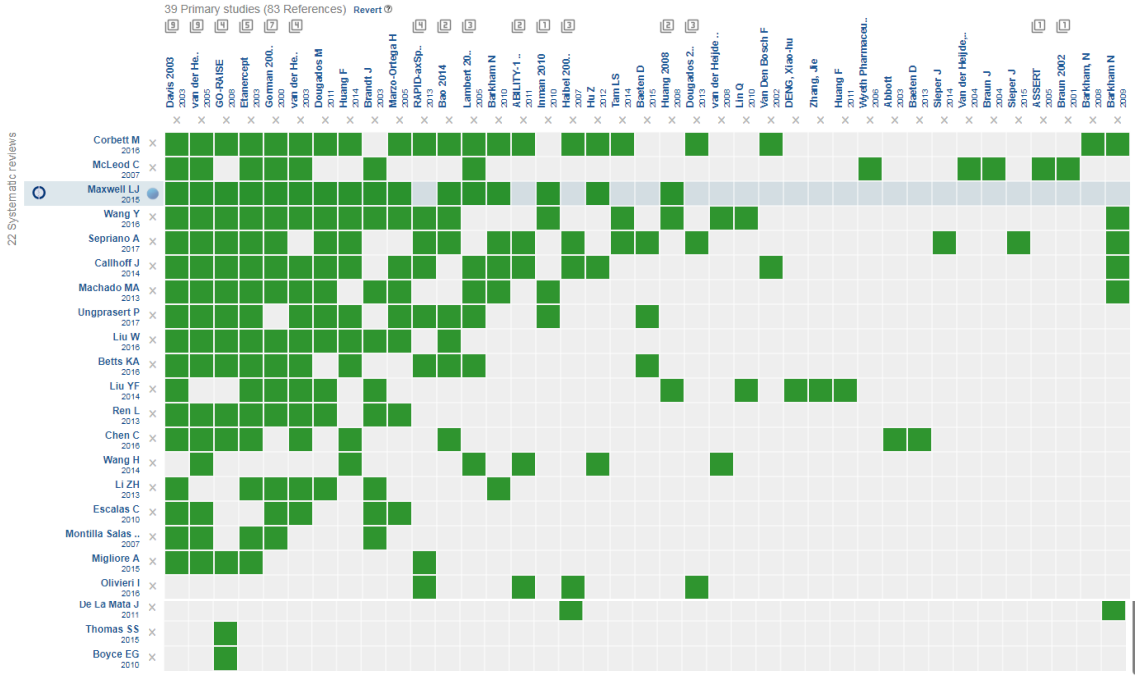
Respecto del ASAS 40, 50 y 70 se definen del mismo modo con mejoramientos de al menos 40%, 50% y 70% respectivamente. ASAS remisión parcial evalúa los cuatro criterios mencionados, pero el valor no puede superar las 2 unidades en cada uno de los dominios en la escala de 0 a 10. En cuanto al ASAS 5/6, éste evalúa 6 dominios; los cuatro mencionados, más proteína C reactiva y movilidad espinal lateral, asociado a un mejoramiento de a lo menos de 20% en a lo menos 5 dominios (55).

Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score (MASES): se mide la intensidad de entesitis en 13 lugares específicos del cuerpo, cada lugar se evalúa de 0 a 1 y el puntaje final es la suma de los puntajes individuales, entre 0 a 13, indicando no hay dolor para 0 y el máximo nivel de entesitis para 13 puntos.

A continuación, se presentan en las Tablas 2 a 10 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de cada uno de los tratamientos sobre pacientes adultos con EA y con EANR, evaluando la certeza en la evidencia de acuerdo con la metodología GRADE.

No se encontró evidencia sobre el efecto de ninguno de las intervenciones sobre el test de Schober.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos



Adalimumab

Tabla 2. Resumen de evidencia para Adalimumab en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Adalimumab 40 mg cada 2 semanas	Con Adalimumab 40 mg cada 2 semanas	Diferencia		
ASAS 40 (12 semanas)	RR 3.01 (2.09 a 4.35) Nº de participantes: 659 (2 ECAs)	12.6%	38.0%	25.4% más (13,7 más a 42,3 más)	⨁⨁⨁◯ MODERADO a	Adalimumab probablemente logra una mayor proporción de personas en ASAS 40 a las 12 semanas
ASAS Remisión parcial (12 semanas)	RR 5.89 (2.91 a 11.92) Nº de participantes: 659 (2 ECAs)	3.6%	21.2%	17.6% más (6,9 más a 39,4 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Adalimumab podría aumentar la proporción de pacientes que logran ASAS remisión parcial a las 12 semanas
BASDAI 50 (12 semanas)	RR 2.95 (2.16 a 4.03) Nº de participantes: 670 (3 ECAs)	15.9%	46.8%	30.9% más (18,4 más a 48,1 más)	⨁⨁⨁◯ MODERADO a	Adalimumab probablemente aumenta la proporción de personas que logran un BASDAI 50 a las 12 semanas
BASDAI 50 (24 semanas)	RR 2.83 (1.75 a 4.57) Nº de participantes: 315 (1 ECA)	15.0%	42.3%	27.4% más (11,2 más a 53,4 más)	⨁⨁⨁◯ MODERADO a	Adalimumab probablemente aumenta la proporción de personas que logran un BASDAI 50 a las 24 semanas
MASES * (12 semanas)	NA Nº de participantes: 46 (1 ECA)	2.8	2.5	MD 0.3 menor (2.3 menor a 1.7 más alto.)	⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c	Es incierto si el tratamiento con adalimumab afectaría la entesis (medida con escala MASES) de los pacientes. La certeza en la evidencia es muy baja.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
El riesgo sin adalimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos
*La escala MASES es un indicador del nivel de entesitis y tiene un rango de valores de 0 a 13
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica

a. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)
b. Bajo número de eventos (imprecisión)
c. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

Tabla 3. Resumen de evidencia para Adalimumab en pacientes con Espondiloartritis axial no radiográfica.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Adalimumab 40 mg cada 2 semanas	Con Adalimumab 40 mg cada 2 semanas	Diferencia		
ASAS 40 (12 semanas)	RR 2.73 (1.66 a 4.49) Nº de participantes: 231 (2 ECAs)	14.4%	39.3%	24.9% más (9,5 más a 50,3 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c	Es incierto que Adalimumab logre una mayor proporción de pacientes que alcancen ASAS 40 a las 12 semanas, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
BASDAI 50 (12 semanas)	RR 2.83 (1.75 a 4.57) Nº de participantes: 315 (1 ECA)	15.0%	42.3%	27.4% más (11,2 más a 53,4 más)	⨁⨁⨁◯ MODERADO b	Pacientes que reciben terapia con adalimumab probablemente logren alcanzar BASDAI 50 a las 12 semanas en una mayor proporción que aquellos que reciben placebo.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin adalimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica

a. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)
b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)
c. Al menos uno de los estudios no entrega claridad de la forma en que se aleatorizó a los pacientes (sesgo de selección)

Certolizumab

Tabla 4. Resumen de evidencia para Certolizumab en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) № de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Certolizumab 200/400 mg cada 2/4 semanas	Con Certolizumab 200/400 mg cada 2/4 semanas	Diferencia		
ASAS 40 (12 semanas)	RR 2.31 (1.31 a 4.08) № de participantes: 178 (1 ECA)	19.3%	44.6%	25.3% más (6 más a 59,4 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Certolizumab podría lograr que una mayor proporción de pacientes alcancen ASAS 40 a las 12 semanas.
ASAS 40 (24 semanas)	RR 3.35 (1.80 a 6.24) № de participantes: 178 (1 ECA)	15.8%	52.9%	37.1% más (12,6 más a 82,7 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Certolizumab podría lograr que una mayor proporción de pacientes alcancen ASAS 40 a las 24 semanas.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
El riesgo sin certolizumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado

a. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)
b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)

Tabla 5. Resumen de evidencia para Certolizumab en pacientes con Espondiloartritis axial no radiográfica.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Certolizumab 200/400 mg cada 2/4 semanas	Con Certolizumab 200/400 mg cada 2/4 semanas	Diferencia		
ASAS 40 (12 semanas)	RR 2.96 (1.52 a 5.79) Nº de participantes: 147 (1 ECA)	16.0%	47.4%	31.4% más (8,3 más a 76,6 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Certolizumab podría lograr que una mayor proporción de pacientes alcancen ASAS 40 a las 12 semanas.
ASAS 40 (24 semanas)	RR 3.61 (1.77 a 7.37) Nº de participantes: 147 (1 ECA)	14.0%	50.5%	36.5% más (10,8 más a 89,2 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Certolizumab podría lograr que una mayor proporción de pacientes alcancen ASAS 40 a las 24 semanas
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin certolizumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado;						
a. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión) b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)						

Etanercept

Tabla 6. Resumen de evidencia para Etanercept en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Etanercept 50 mg por semana	Con Etanercept 50 mg por semana	Diferencia		
ASAS 40 (12 semanas)	RR 2.32 (1.54 a 3.49) Nº de participantes: 438 (2 ECAs)	22.3%	51.8%	29.5% más (12,1 más a 55,6 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,c	Etanercept podría lograr una mayor proporción de personas en ASAS 40 a las 12 semanas.
ASAS Remisión Parcial (12 semanas)	RR 4.27 (1.74 a 10.47) Nº de participantes: 438 (2 ECAs)	5.3%	22.7%	17.4% más (3,9 más a 50,4 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA a,c	Es incierto que Etanercept aumente la proporción de pacientes que alcancen ASAS remisión parcial medido a las 12 semanas de intervención.
ASAS Remisión parcial (24 semanas)	RR 4.03 (1.70 a 9.55) Nº de participantes: 277 (1 ECA)	4.3%	17.4%	13.1% más (3 más a 36,9 más)	⨁⨁◯◯ BAJA b,c	Etanercept podría aumentar ligeramente la proporción de personas que alcanzan ASAS remisión parcial a las 24 semanas de intervención.
BASDAI* (24 semanas)	NA Nº de participantes: 277 (1 ECA)	5.51	3.45	MD 2.06 menor (2.63 menor a 1.49 menor)	⨁⨁⨁◯ MODERADO b	Etanercept probablemente reduce el índice BASDAI a las 24 semanas en promedio 2 puntos (de un total de 10 en la escala)

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Etanercept 50 mg por semana	Con Etanercept 50 mg por semana	Diferencia		
BASDAI 50 (12 semanas)	RR 2.51 (1.64 a 3.83) Nº de participantes: 438 (2 ECAs)	21.3%	53.4%	32.1% más (13,6 más a 60,2 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,c	Etanercept podría aumentar la proporción de pacientes que alcancen BASDAI 50 a las 12 semanas.
Proteína C Reactiva (mg/dL 12-16 semanas)	NA Nº de participantes: 135 (2 ECAs)	Entre 1.8 a 2	Entre 0.6 a 0.7	MD 1.2 menor (1.85 menor a 0.55 menor)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Etanercept podría disminuir ligeramente la proteína C reactiva en los pacientes a las 12-16 semanas
Proteína C Reactiva (mg/dL 24 semanas)	NA Nº de participantes: 277 (1 ECA)	1.9	0.6	MD 1.3 menor (1.78 menor a 0.82 menor)	⨁⨁⨁◯ MODERADO b	Etanercept probablemente disminuye ligeramente la concentración de proteína C reactiva a las 24 semanas.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
El riesgo sin etanercept está basados en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos
*La escala BASDAI es un indicador de la actividad de la enfermedad y tiene un rango de valores de 0 a 10
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica

a. No se explicitan los procedimientos realizados para evitar sesgo de selección (selection bias) y de rendimiento (performance bias)
b. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)
c. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)

Tabla 7. Resumen de evidencia para Etanercept en pacientes con espondiloartritis axial no radiográfica.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) № de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Etanercept 50 mg por semana	Con Etanercept 50 mg por semana	Diferencia		
ASAS 40 (12 semanas)	RR 2.25 (1.33 a 3.81) № de participantes: 213 (1 ECA)	14.8%	33.3%	18.5% más (4,9 más a 41,6 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Etanercept podría lograr una mayor proporción de personas en ASAS 40 a las 12 semanas.
BASDAI * (12 semanas)	NA № de participantes: 215 (1 ECA)	4.7	4	MD 0.7 menor (1.66 menor a 0.26 más alto.)	⨁⨁⨁◯ MODERADO a	Etanercept probablemente no tiene un efecto sobre el índice BASDAI a las 12 semanas.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
El riesgo sin etanercept está basados en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos
*La escala BASDAI es un indicador de la actividad de la enfermedad y tiene un rango de valores de 0 a 10
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; MD: Diferencia media; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica

a. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)
b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)

Golimumab

Tabla 8. Resumen de evidencia para Golimumab en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Golimumab 50 mg cada 4 semanas	Con Golimumab 50 mg cada 4 semanas	Diferencia		
ASAS 40 (14-16 semanas)	RR 2.74 (1.45 a 5.16) Nº de participantes: 213 (1 ECA)	10.5%	28.7%	18.2% más (4,7 más a 43,6 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA a,b,c	Es incierto que Golimumab logre una mayor proporción de pacientes que alcancen ASAS 40 medido a las 14-16 semanas, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
ASAS 40 (24 semanas)	RR 2.83 (1.62 a 4.92) Nº de participantes: 216 (1 ECA)	15.4%	43.5%	28.2% más (9,5 más a 60,3 más)	⨁⨁◯◯ BAJA b,c	Golimumab podría lograr que una mayor proporción de pacientes alcancen ASAS 40 medido a las 24 semanas.
BASDAI 50 (14 semanas)	RR 2.87 (1.65 a 5.00) Nº de participantes: 216 (1 ECA)	15.4%	44.2%	28.8% más (10 más a 61,5 más)	⨁⨁◯◯ BAJA b,c	Golimumab podría aumentar la proporción de pacientes que logren BASDAI 50 medido a las 14 semanas
BASDAI 50 (24 semanas)	RR 3.39 (1.91 a 6.03) Nº de participantes: 216 (1 ECA)	14.1%	47.8%	33.7% más (12,8 más a 70,9 más)	⨁⨁◯◯ BAJA b,c	Golimumab podría aumentar la proporción de pacientes que logren BASDAI 50 medido a las 24 semanas

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
El riesgo sin golimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado;

a. Al menos uno de los estudios incluidos no especifica los métodos para aleatorizar los pacientes (sesgo de selección)
b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)
c. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)

Tabla 9. Resumen de evidencia para Golimumab en pacientes con Espondiloartritis axial no radiográfica.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Golimumab 50 mg cada 4 semanas	Con Golimumab 50 mg cada 4 semanas	Diferencia		
ASAS 40 (14-16 semanas)	RR 2.51 (1.60 a 3.94) Nº de participantes: 158 (1 ECA)	22.5%	56.5%	34.0% más (13,5 más a 66,1 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Golimumab podría lograr que una mayor proporción de pacientes alcancen ASAS 40 a las 14-16 semanas.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin golimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado;						
a. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión) b. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)						

Secukinumab

Tabla 10. Resumen de evidencia para Secukinumab en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) № de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Secukinumab	Con Secukinumab	Diferencia		
Secukinumab Dosis Única (10 mg/Kg)						
ASAS 40 (12 semanas)	RR 2.04 (0.12 a 34.98) № de participantes: 29 (1 ECA)	0.0% (ningún individuo alcanzó ASAS 40)	13.0%	NA	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Secukinumab podría lograr ligeramente que una proporción de pacientes alcancen ASAS 40 a las 12 semanas.
Secukinumab 150 mg cada 4 semanas						
ASAS 40 (12-16 semanas)	RR 3.17 (1.92 a 5.24) № de participantes: 247 (1 ECA)	13.1%	41.6%	28.5% más (12,1 más a 55,6 más)	⨁⨁◯◯ BAJA a,b	Secukinumab podría aumentar la proporción de personas que alcancen ASAS 40 entre las 12-16 semanas.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). El riesgo sin secukinumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado; NA: No aplica						
a. Intervalo de confianza ancho (imprecisión) b. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)						

Infliximab

Tabla 11. Resumen de evidencia para Infliximab en pacientes con Espondilitis Anquilosante.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Infliximab	Con Infliximab	Diferencia		
ASAS 40 (12 semanas)	RR 3.42 (1.41 a 8.26) Nº de participantes: 76 (1 ECA)	13.5%	46.2%	32.7% más (5,5 más a 98,1 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Es incierto que Infliximab logre una mayor proporción de pacientes que alcancen ASAS 40 medido a las 12 semanas, porque la certeza de la evidencia es muy baja.
ASAS 40 (24-28 semanas)	RR 2.24 (0.62 a 8.06) Nº de participantes: 435 (2 ECAs)	29.5%	66%	36.5% más (11,2 menos a 208 más)	⨁⨁◯◯ BAJA [c,d]	Infliximab no lograría que una mayor proporción de pacientes alcancen ASAS 40 medido a las 24-28 semanas.
BASDAI 50 (12 semanas)	RR 3.92 (1.68 a 9.13) Nº de participantes: 145 (2 ECAs)	9.9%	38.6%	28.8% más (6,7 más a 80,2 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Es incierto si infliximab cambie la proporción de pacientes que logren BASDAI 50 medido a las 12 semanas, porque la certeza en la evidencia es muy baja.
BASDAI 50 (28-30 semanas)	RR 1.57 (1.19 a 2.07) Nº de participantes: 198 (2 ECAs)	44.6%	70%	25.4% más (8,5 más a 47,7 más)	⨁⨁⨁◯ MODERADA [b]	Infliximab probablemente aumente la proporción de pacientes que logran BASDAI 50 medido a las 28-30 semanas .

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

El riesgo sin infliximab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado;

a. Estudio que no especifica adecuadamente los métodos para aleatorizar pacientes ni la forma de realizarlo de manera ciega (riesgo de sesgo)
b. Tamaño de muestra pequeña (imprecisión)
c. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)
d. Heterogeneidad observable en el meta-análisis (inconsistencia)

Tabla 12. Resumen de evidencia para Infliximab en pacientes con Espondiloartritis axial no radiográfica.

Resultado	Efecto relativo (95% CI) Nº de participantes (Estudios)	Efectos absolutos anticipados (95% CI)			Certeza en la evidencia	Qué pasa
		Sin Infliximab	Con Infliximab	Diferencia		
ASAS 40 (16 semanas)	RR 3 (1.16 a 7.73) Nº de participantes: 40 (1 ECA)	20%	60%	40% más (3,2 más a 134,6 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b,c]	Es incierto si infliximab logre una diferencia en la proporción de pacientes que alcanzan ASAS 40 a las 16 semanas. La certeza en la evidencia es muy baja.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).
El riesgo sin golimumab está basado en los riesgos del grupo control de los estudios incluidos
CI: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo; ECA: Ensayo controlado aleatorizado;

a. Estudio que no especifica en detalle los métodos de aleatorización de pacientes y que reporta importantes diferencias entre los pacientes del grupo intervención y control al inicio del estudio (riesgo de sesgo)
b. Tamaño de muestra pequeño (imprecisión)
c. Intervalo de confianza ancho (imprecisión)

Consideraciones adicionales

Los desenlaces que fueron incluidos en este resumen son aquellos considerados como críticos en la toma de decisión por los autores de esta síntesis, con el apoyo de expertos en el área. No obstante, se puede contrastar los desenlaces presentados en las tablas de evidencia, con los reportados por las revisiones, y que son descritos en la Tabla 1.

De igual forma, se describen detalladamente las escalas utilizadas. Sin embargo, existen numerosas escalas distintas para medir la progresión de esta patología. Algunas de éstas han sido reportadas de igual forma en las revisiones sistemáticas aquí consideradas.

Por último, todos los estudios contemplados en esta síntesis son ECAs. No se encontraron estudios observacionales que fueran reportados en revisiones sistemáticas que abordaran la eficacia de los Anti TNFs para pacientes con EA.

10. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizaron económicamente los tratamientos adalimumab, certolizumab, golimumab y secukinumab para el tratamiento de adultos con EA y EANR, que su enfermedad progresa después del tratamiento de primera línea.

Resultados y descripción de la evidencia encontrada
Se encontraron 51 publicaciones y se decidió reportar los resultados de una revisión sistemática de evaluaciones económicas que contiene la evidencia publicada del tratamiento con anti-TNF-α hasta mayo del 2011 (56), la que se complementó con los estudios encontrados desde esa fecha hacia adelante. Esta revisión no incluyó evidencia de evaluaciones económicas de secukinumab en este tipo de pacientes.

Los modelos utilizados en general fueron modelos de decisión simples no paramétricos que representan la historia natural de la enfermedad por medio de nódulos Markov incorporados al árbol de decisión. La progresión de la enfermedad está basada en la literatura y los costos y utilidades fueron extrapolados a un horizonte de tiempo que en general en los estudios encontrados varió entre 20 años hasta lo largo de la vida del paciente. La efectividad del tratamiento provino en general de estudios clínicos por medio de dos escalas utilizadas ampliamente para evaluar a los pacientes con EA: BASDAI y BASFI, y las utilidades fueron derivadas de encuestas (EQ-5D y HUI-3).

Los costos fueron obtenidos generalmente de estudios retrospectivos de base de datos hospitalarias y fueron correlacionados con el diagnóstico del paciente de acuerdo con las escalas BASFI o BASDAI. En los estudios que utilizaron perspectiva social, se utilizaron los métodos de fricción de costo y capital humano para valorar los costos indirectos y de pérdida de producción.

Diferentes inhibidores del TNF han mostrado resultados diversos debido a varias diferencias metodológicas importantes como, por ejemplo, la perspectiva adoptada (sociedad o seguro) o la suposición del modelo. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que la capacidad funcional es un factor determinante del costo total de la enfermedad, y en el caso de la EA, la progresión hacia un deterioro severo es más bien lenta. Por lo tanto, es necesaria la adopción de una perspectiva a largo plazo con modelos que describan la historia natural de la enfermedad. Los modelos donde no hay respuesta con placebo en el corto plazo sobreestiman la verdadera eficacia de la intervención. Esta situación puede tener un impacto sustancial en la relación costo-utilidad y se necesitan mejores métodos para adaptar correctamente la respuesta a corto plazo con placebo en modelos a largo plazo (57).

Existen resultados de estudios discordantes entre sí que, utilizando datos muy similares, llegan a conclusiones distintas. Tal es el caso de McLoeod et al. (58), quien muestra como no costo-

efectivo el tratamiento con adalimumab para los mismos pacientes que Botteman et al. (59) encuentra costo-efectivo en el mismo horizonte de tiempo, y con análisis de sensibilidad que parecen ser robustos.

Otras diferencias significativas pueden estar en la gravedad de la enfermedad al inicio, las definiciones de respuesta o la herramienta utilizada para determinar las utilidades de los diferentes estados de salud. Varios de los estudios encontrados han utilizado las escalas de BASDAI y BASFI para predecir cambios en los costos de la enfermedad y las utilidades. La metodología utilizada para vincular estas variables con las mediciones de BASDAI o BASFI puede explicar en parte la variabilidad en los resultados encontrados. El costo del tratamiento es uno de los factores con mayor influencia en los resultados. El desafío de los estudios es identificar a los pacientes que tienen más probabilidades de obtener el mayor beneficio de los inhibidores del TNF y aquellos en quienes estas terapias proporcionarán el uso más eficiente de escasos recursos (60).

Por lo general, se encontraron estudios que reportan análisis de sensibilidad de una variable o de escenarios, que son menos potentes en determinar la robustez de los resultados cuando se comparan con los análisis de sensibilidad probabilísticos.

Cuando el infliximab fue incluido como alternativa terapéutica de los estudios, la posología era una variable sensible que determinaba los resultados de la evaluación económica. Al igual que el caso anterior, la tasa de discontinuación del tratamiento varía considerablemente entre los estudios encontrados y es una variable determinante de los resultados.

Uno de los estudios que utilizó una perspectiva amplia de la sociedad, obtiene resultados muy cercanos al umbral al utilizar costos indirectos de pérdida de productividad. Cuando se sensibilizaron sus resultados utilizando solo costos directos para el seguro de salud, el costo por QALY ganado aumentó considerablemente.

La evidencia encontrada para el tratamiento con golimumab también es divergente. Las conclusiones de la evidencia entregada por el laboratorio concluyen que el tratamiento es costo-efectivo al umbral de pago de Inglaterra. Junto con esto, el NICE aprueba su uso en pacientes con EA a pesar de que la recomendación del comité evaluador encontró que era dominado por el tratamiento Etanercept cuando ajustaron las variables utilizadas en el estudio.

No se encontró evidencia de evaluaciones económicas realizadas en pacientes con EANR.

En general, existe gran incertidumbre alrededor de los resultados de las evaluaciones económicas que puedan tener en los pacientes el tratamiento con inhibidores del TNF alfa.

Tabla 13. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
Kobelt et al. - 2004 (61)	UK, libra, 2002	Datos clínicos: EA confirmada con sacroilitis bilateral grado 2 y enfermedad activa: BASDAI > 4 Utilidades: encuesta a pacientes del Bath Royal Hospital con 9 años de seguimiento.	INF versus CU	sociedad	1 y 30 años	Atención hospitalaria y ambulatoria, medicamentos, costos no médicos, pérdida de la capacidad de trabajo; Costes asignados a BASDAI y BASFI	35.400 £/QALY para el 1er año y 32.800 para el 2do año. Cuando se cambia la posología del infliximab c/8 semanas en vez de 6 semanas: 17.300 £/QALY. A 30 años, 9.600 £/QALY.	Análisis de sensibilidad de escenarios. Cuando solo se incluyen los costos directos el RCEI sube a 73.300 £/QALY	Schering Plough Corporation	£ 30.000	Costos indirectos dominan el uso de recursos de estos pacientes. La intervención es costo-efectiva en el largo plazo.
Boonen et al. - 2006 (62)	Holanda, euro, 2002	Adultos con EA activa (BASDAI>4)	INF, ETN versus CU	sociedad	5 años	Datos de costo de la cohorte observacional holandesa; Categorías de costos asignadas a estados de salud	Infliximab:67.207–237.010 Euros/QALY Etanercept: 42.914–123.761 Euros/QALY	Análisis de sensibilidad determinístico donde variaron: costo de la enfermedad, posología de infliximab, horizonte de tiempo a 2 años y respuesta a placebo. Además de varios escenarios. La posología de infliximab y la respuesta a placebo fueron variables que influyeron fuertemente los resultados.	Sin financiamiento privado reportado	18.000 euros por QALY	ETN e INF tienen gran efecto clínico. La validez del modelo está limitada a datos insuficiente de la historia natural de la enfermedad y los ttos a largo plazo.
Kobelt et al. - 2006 (63)	Canadá, dólar canadiense, NR	Pacientes de 4 provincias de Canadá con EA	INF versus CU	sociedad y pagador	30 años	Dominios de los costos a través de cuestionario (atención médica y servicios comunitarios, gastos de bolsillo y pérdida de capacidad de trabajo); Dosificación de fármacos según ECA; Categorías de coste asignadas a los estados BASFI / BASDAI	Perspectiva social: 37.491 $/QALY	Los resultados son sensibles a la posología, tasa de discontinuación y progresión de la enfermedad bajo tratamiento.	Schering Plough.	NR	Infliximab en pacientes con EA activa sería costo-efectiva en el contexto canadiense.

Bottemann et al. -2007 (64)	UK, Libra, NR	Pacientes con EA activa de acuerdo a los criterios BSR candidatos a recibir terapia con anti TNF	ADA versus CU	Seguro de salud	1, 5 y 30 años	Extracción de datos de costos de un ensayo OASIS categorizado por actividad de la enfermedad (utilización de recursos); Cambio de coste por cambio BASDAI calculado	23.097 £/QALY a 30 años	Análisis de sensibilidad probabilístico donde los resultados estuvieron bajo los £30 000 por QALY. Las variables más sensibles fueron: tasa de descuento, costos y utilidades.	Varios de los autores del estudio son empleados de Abbott Laboratories	NR	Adalimumab es costo-efectivo vs tto convencional cuando se usa según las guías de UK.
Ara et al. -2007 (65)	UK, Libra, 2006	Paciente con falla previa a 2 terapias consecutivas de AINEs y BASDAI > 40.	ETN versus CU	Seguro de salud	2, 5, 15 y 25 años	Costo directo: recursos médicos directos: medicación, hospitalización y fisioterapia evaluados mediante retrospectiva	22.700 £/QALY	Análisis determinístico y de simulación de Monte Carlo. Las variables que más influyen los resultados fueron las utilidades, tasa de descontinuación de tto, costo de la enfermedad.	2 de los 3 autores son empleados de Wyeth pharmaceutical.	£25 000	Se mostró el potencial de ETN+tto convencional de ser costo-efectivo vs tto convencional en pacientes con EA severa.
Kobelt et al. -2007 (66)	UK, Libras, 2005	Adultos con EA activa de acuerdo a los criterios ASAS	INF versus CU	sociedad y seguro de salud	de por vida	Datos de costos de un estudio transversal retrospectivo (Bath study 2004) (servicios comunitarios de salud, gastos de bolsillo, atención informal y capacidad de trabajo); Régimen de dosificación de medicación según ECA. Se asume que no hay desperdicios por dosis/pacientes diferente a unidades enteras de viales.	Perspectiva pagador: 35.300 and 34.100 £/QALY	Análisis determinístico y de simulación de Monte Carlo donde variaron costos, utilidades, probabilidad de progresión y valores BASFI. Los resultados son sensibles a la posología, probabilidad de descontinuar tto y de progresión de la enfermedad.	Schering Plough Spain.	£30.000	El estudio encontró que los resultados de la intervención caen dentro del rango aceptabilidad.

McLeod et al. - 2007 (58)	UK, Libra,	Adultos con EA activa	INF, ETN and ADA versus CU	Seguro de salud	1 año	Dominios de costos: adquisición de fármacos, administración, monitoreo de terapia, prueba / tratamiento de TB, AE y costos relacionados con la enfermedad	Ninguno de los tres anti-TNF fueron costo-efectivos. Infliximab fue el de peor resultados económicos (£ 57.000-120.000 por QALY).	Los análisis de sensibilidad revelan amplias variaciones en las estimaciones de costo a largo plazo.	Sin financiamiento privado	£30,000	Ninguno de los 3 Anti-TNF puede ser considerado costo-efectivo en UK. El más alejado del umbral es Infliximab. El grupo asesor pone en duda lo asumido por la industria: los costos disminuyen con el tiempo.
Kobelt et al. - 2008 (67)	España, Euros, 2005	Pacientes de ECA con BASDAI >4 y enfermedad activa. Y pacientes españoles refractarios que estaban en tto con Infliximab.	INF versus CU	Sociedad y pagador	40 años	Dominios de coste: estudio transversal de costes en España (consumo de asistencia sanitaria, costes soportados por el paciente y pérdidas de productividad); Asignado de acuerdo con BASFI, BASDAI y edad	Perspectiva de la sociedad: domina infliximab al tratamiento estándar Perspectiva pagador: Suponiendo una progresión de BASFI del 50% del tratamiento: 22.520 Euros/QALY (ECA) y 8.866 Euros/QALY (estudio abierto). Suponiendo que la función de puntos no disminuye con el tto: 15.157 Euros/QALY (ECA), 5.307 / QALY (estudio abierto).	Análisis determinístico que varió arbitrariamente algunas de las variables del modelo.	Schering Plough Spain.	EUR= 50.000	Infliximab en pacientes con EA activa debe ser costo efectivo desde la perspectiva social y del seguro público de salud.
Neilson et al. - 2010 (68)	Alemania, euros, 2007	Paciente con falla previa a 2 terapias consecutivas de AINEs y BASDAI > 40.	ETN and CU versus CU	sociedad y seguro de salud	25 años	Dominio de los costes: 12 meses de análisis retrospectivo de los datos de los centros de artritis colaborativos alemanes (consumo de asistencia sanitaria, costos de los pacientes y pérdidas de productividad); Asignado de acuerdo con BASFI y BASDAI	Perspectiva social: 22.147 Euros/QALY Perspectiva pagador: 54 815 Euros/QALY.	Análisis determinístico que mostró que las variables que mayor influían en el RCEI fueron la tasa de falla al tto (10 a 5%), costo de la enfermedad y los beneficios derivados del HRQoL.	Wyeth Pharma GmbH.	NA para Alemania	Los resultados varían de acuerdo a la perspectiva usada. Los resultados son mayores a los encontrados en UK, pero comparables a los de los pacientes con Artritis Reumatoide en Alemania.

Armstrong et al. 2013. (69)	UK, Libras, NR	Paciente con respuesta inadecuada tto convencional.	GOL vs Tto habitual	20 años y de por vida	Pagador de salud	National Institute for Health Research. (NIHR)	Horizonte 20 años: Tto habitual: £ 88.667 ADA: £ 93.601 ETN: £ 93.782 GOL: £ 93786.	Análisis de sensibilidad que mostró gran incertidumbre en los resultados	Horizonte a 20 años: 26.597 £/QALY Horizonte de por vida: 26.505 £/QALY	£ 30.000	La evidencia mostrada por el laboratorio muestra que GOL es costo-efectivo. Sin embargo, las observaciones y ajustes del comité revisor de NICE muestra que GOL es dominado por ETN.

ADA: Adalimumab; AINEs: Antiinflamatorios no esteroidales; CU: Cuidado usual; EA: Espondilitis Anquilosante; ECA: Estudio Clínico Aleatorizado; ETN: Etanercept; NA: No aplica; NR: No reportado. QALY: Años de vida ajustados por calidad (Quality adjusted life years); RCEI: Razón de costo-efectividad incremental; Tto: Tratamiento.

Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

Canadá, CADTH: El Comité Canadiense de Expertos en Drogas (CDEC) recomienda secukinumab y adalimumab junto con otras terapias anti TNF para pacientes adultos con EA activa que han respondido inadecuadamente a la terapia convencional siempre y cuando el costo anual tratamiento no exceda el costo anual del plan de tratamiento biológico menos costoso (70,71)

Australia, PBAC: Recomienda etanercept, adalimumab, secukinumab, golimumab, certolizumab e infliximab para el tratamiento de la EA activa, sobre la base de que golimumab es igualmente efectiva que etanercept (72) y secukinumab y certolizumab son igualmente efectivos que adalimumab (73,74).

Inglaterra, NICE: Recomienda Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab e infliximab para el tratamiento de la EA activa severa en adultos cuya enfermedad no ha respondido adecuadamente a AINEs. Si más de un tratamiento es adecuado para un paciente, se deberá utilizar el menos costoso, considerando el costo de administración y posibles acuerdos de riesgo compartidos (75).

Uruguay, FNR: El tratamiento de la espondiloartritis con Anti – TNF es cubierto para pacientes con espondilitis activa más de 6 meses, según criterios de ASAS y adherencia a tratamientos previos documentada en historia clínica (75,76).

México, CENETEC: Los agentes anti TNF están recomendados en pacientes con EA activa que no responde a tratamiento convencional (77).

Varias de las agencias sanitarias que recomiendan el tratamiento con agentes anti TNF en el grupo de pacientes evaluados consideraron estudios de costo-minimización para sus recomendaciones, implicando que, en la práctica clínica, la efectividad de los diferentes medicamentos biológicos es muy parecidas.

Acuerdos de riesgo compartido

Inglaterra: Golimumab, Certolizumab y Secukinumab tienen esquemas de mejoras de acceso al tratamiento a pacientes diagnosticados con EA activa o EANR donde el fabricante ofrece un descuento al pagador del seguro público de salud o el fabricante otorga las primeras semanas del tratamiento gratis y luego de esta dosis inicial, el pagador del seguro de salud público es cubierto a en aquellos pacientes que muestran una respuesta adecuada al tratamiento inicia (78).

Australia: Para el tratamiento de la EA, el seguro de salud australiano tiene acuerdos de riesgo compartidos con los fabricantes de adalimumab, etanercept, golimumab e infliximab basados en los resultados clínicos de los pacientes. En general, para estos tratamientos, la continuación de la terapia financiada por el seguro público depende de la respuesta inicial del paciente (79).

Chile: Para nuestro país, las cotizaciones recibidas enviadas por los distintos proveedores señalan lo siguiente: Golimumab tiene una bonificación del 30% de bonificación.

La última cotización que se recibe de Abbvie, en la especificación de la oferta se menciona que el precio que proponen está basado en la suscripción de un contrato de compra por 5.500 cajas del producto, equivalente a 11.000 jeringas pre-llenadas y que se hará entrega de unidades sin cargo, equivalentes al 18,18% del volumen de la compra, lo que equivale a 1.000 cajas de adalimumab (Humira®), equivalente a 2.000 jeringas pre-llenadas. Para infliximab se obtiene un descuento de 11% sobre el precio neto de facturación ($289.000 por 100mg).

Para Secukinumab y Etanercept no se encontraron acuerdos de riesgo compartido para nuestro país. Se recomiendo pedir nuevas ofertas que contemplen descuentos o bonificaciones para estos tratamientos.

Precio Máximo Industrial

Adalimumab

Los precios considerados para el tratamiento de la espondilitis anquilosante asistida con adalimumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 40 mg x2 de solución de adalimumab son $993.903 y $487.395 respectivamente, con estos precios se calcula un precio de referencia internacional de $740.649.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público y de Cotización para Ricate Soto[1] fue de $480.930 (Adalimumab 40 mg, caja por 2 jeringas pre-llenadas).

Por ende, el precio máximo industrial es de $480.930 (Adalimumab 40 mg, caja por 2 jeringas pre-llenadas).

Certolizumab

Los precios considerados para el tratamiento de la espondilitis anquilosante asistida con certolizumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 200 mg de solución de certolizumab son $222.120 y $453.323 respectivamente, con estos precios se calcula un Precio de Referencia Internacional de $224.502.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de $248.320 por 200 mg (precio mínimo 2017).

[1] Se considera su cobertura actual en Artrititis Reumatoide en el contexto de Ley Ricarte Soto.

Además, se cuenta con una cotización por la misma presentación de este medicamento en el contexto de Ley Ricarte Soto con un precio de $217.500 (200 mg.).

Por ende, el precio precio máximo industrial es de $217.500 (200 mg.).

Golimumab

Los precios considerados para el tratamiento de la espondilitis anquilosante asistida con golimumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 50 mg de golimumab son $479.490 y $523.965 respectivamente, con estos precios se calcula un precio de referencia internacional de $501.727.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de $600.000 por 50 mg/ 0.5 mL SC (precio mínimo 2017).

Por otro lado, el precio de cotización para Ley Ricarte Soto de Golimumab (50 mg.) es de $458.640.

Por ende, el precio máximo industrial es de $458.640 para Golimumab (50 mg Autoinyectable).

Secukinumab

El precio considerado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante asistida con secukinumab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 150x2 mg de solución de secukinumab son $989.900 y $616.000 respectivamente, con estos precios se calcula un precio de referencia internacional de $802.950.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de $556.100 por 150 mg x 2 (precio mínimo 2017).

Adicionalmente, se cuenta con oferta para Ley Ricarte Soto en la cual se considera un precio de $482.139 por 150x2 mg.

De lo anterior, se puede deducir que el precio máximo industrial es de $ 482.139 (150X2)

Etanercept

El precio considerado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante asistida con etanercept, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 50 mg de solución de etanercept son $137.723 y $86.959 respectivamente, con estos precios se calcula un precio de referencia internacional de $112.341.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de $79.806 por 50 mg (precio mínimo 2017). Dicho precio resulta similar al ofertado por laboratorio en el contexto de Ley Ricarte Soto.

Por tanto, el precio máximo industrial de Etanercept es de $79.806 por 50 mg.

Infliximab

El precio considerado para el tratamiento de la espondilitis anquilosante asistida con infliximab, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 100 mg de solución de infliximab son $282.271 y $244.038 respectivamente, con estos precios se calcula un precio de referencia internacional de $252.832.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de $272.000 por 100 mg (precio mínimo 2017).

Por lo tanto, el precio máximo industrial de Infliximab es de $289.000 (100 mg. Solución inyectable, más bonificación de 11%)).

Impacto Presupuestario

El número de pacientes que podría beneficiarse del tratamiento con anti TNF en Chile, fue estimado de la población que recibió tratamiento en Uruguay durante el año 2016 (76). Los pacientes que descontinúan el tratamiento debido a reacciones adversas u otras razones, se estimaron del estudio de Coates et al (80). La posología de cada tratamiento fue obtenida de la indicación aprobada por el ISP. Se asume que los pacientes que empiezan tratamiento y no descontinúan, siguen con el medicamento el resto del año. En esta estimación se asume que la totalidad de los pacientes reciben cada uno de los tratamientos (ver tabla 14).

De esta forma, se estima que unos 1.053 pacientes con EA serán elegibles para el tratamiento durante el primer año. Luego, se calculan unos 290 incidentes para cada año, mientras que 832 prevalentes y 229 incidentes continuarán con la terapia al año siguiente.

Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la espondilitis anquilosante con adalimumab el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor $240.465 unitario (1 jeringa prellenada 40 mg).

Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la espondilitis anquilosante con certolizumab el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor $217.500 unitario.

Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la espondilitis anquilosante con etanercept el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor $79.806 unitario.

Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la espondilitis anquilosante con golimumab el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor $352.800 unitario.

Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la espondilitis anquilosante con infliximab el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor $257.210 unitario.

Para calcular el impacto presupuestario para el tratamiento de la espondilitis anquilosante con secukinumab el precio utilizado fue el ofertado por el proveedor $482.139 unitario (150 mg).

Tabla 14. Impacto presupuestario para cada tratamiento (MM$)

Alternativa terapéutica	2018	2019	2020 y siguientes
Adalimumab	8.215	9.016	8.782
Certolizumab	7.582	8.321	8.105
Etanercept	5.352	5.874	5.721
Golimumab	5.357	5.879	5.727
Secukinumab	4.880	5.356	5.217
Infliximab	14.645	16.073	15.656

11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Especialidades requeridas: Reumatología y Fisiatría

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermería y Kinesiología

Exámenes Asociados: Rx Columna, hma, vhs, HLAB27 y RNM (en algunos pacientes)

Red de atención Potencial: (tablas 15 y 16).

Tabla 15. Red de atención pública que potencialmente podría atender a esta población.

Nombre Servicio de Salud	Nombre Establecimiento Público
ARAUCANÍA NORTE	Hospital Victoria
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital San Juan de Dios (Santiago, Santiago)
ACONCAGUA	Hospital San Juan de Dios (Los Andes)
COQUIMBO	Hospital San Juan de Dios (La Serena)
ATACAMA	Hospital San José del Carmen (Copiapó)
OHIGGINS	Hospital Regional de Rancagua
AYSÉN	Hospital Regional (Coihaique)
ATACAMA	Hospital Provincial del Huasco
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital Padre Alberto Hurtado (San Ramón)
FFAA	Hospital Naval Almirante Nef
FFAA	Hospital Militar de Santiago
TALCAHUANO	Hospital Las Higueras (Talcahuano)
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Leonardo Guzmán (Antofagasta)
MAGALLANES	Hospital Dr. Lautaro Navarro Avaria (Punta Arenas)
ARAUCANÍA SUR	Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena (Temuco)
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	Hospital Dr. Gustavo Fricke (Viña del Mar)
METROPOLITANO OCCIDENTE	Hospital Dr. Félix Bulnes Cerda (Santiago, Quinta Normal)
IQUIQUE	Hospital Dr. Ernesto Torres Galdames (Iquique)
MAULE	Hospital Dr. César Garavagno Burotto (Talca)
ANTOFAGASTA	Hospital Dr. Carlos Cisternas (Calama)
FFAA	Hospital Dipreca
METROPOLITANO ORIENTE	Hospital Del Salvador (Santiago, Providencia)
VIÑA DEL MAR QUILLOTA	Hospital de Quillota
RELONCAVÍ	Hospital de Puerto Montt
CHILOÉ	Hospital de Castro
FFAA	Hospital de Carabineros
CHILOÉ	Hospital de Ancud
METROPOLITANO CENTRAL	Hospital Clínico San Borja-Arriarán (Santiago, Santiago)
CONCEPCION	Hospital Clínico Regional Dr. Guillermo Grant Benavente (Concepción)
VALDIVIA	Hospital Clínico Regional (Valdivia)
METROPOLITANO SURORIENTE	Hospital Clínico Metropolitano La Florida Dra. Eloísa Díaz Inzunza
ÑUBLE	Hospital Clínico Herminda Martín (Chillan)
VALPARAISO SAN ANTONIO	Hospital Carlos Van Buren (Valparaíso)
OSORNO	Hospital Base San José de Osorno
METROPOLITANO SUR	Hospital Barros Luco Trudeau (Santiago, San Miguel)
SEREMI RM	Clínico Univ. Chile

SEREMI RM	Clínico Univ. Católica
SEREMI RM	Grupo Chileno Oncologia Medica
METROPOLITANO NORTE	Complejo Hospitalario San José (Santiago, Independencia)
METROPOLITANO SURORIENTE	Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río (Santiago, Puente Alto)
BIO-BÍO	Complejo Asistencial Dr. Víctor Ríos Ruiz (Los Ángeles)

Tabla 16. Red de atención privada que potencialmente podría atender a esta población.

Nombre SEREMI	Nombre Establecimiento Privado o FFAA
SEREMI x	Clínica Universitaria de Puerto Montt
SEREMI VIII	Clínica Universitaria Concepción
SEREMI RM	Clínica UC San Carlos de Apoquindo
SEREMI RM	Clínica Santa María
SEREMI RM	Clínica Las Lilas
SEREMI RM	Clínica Las Condes
SEREMI RM	Clínica Dávila
SEREMI II	Clínica BUPA Antofagasta
SEREMI RM	Clínica Avansalud
SEREMI VI	FUSAT
SEREMI RM	Hospital de Melipilla
FFAA	FACH

Conclusión:

En General **se recomienda la implementación**, necesario reforzar algunos exámenes y el requerimiento de rehabilitación.

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de las intervenciones contenidas en este informe, la gran mayoría de los estudios fueron financiado por la industria incluyendo Abbott (32,38–40), Wyeth de Pfizer (37,41–44), Centocor, Inc. Schering-Plough (33,45), Merck Sharp & Dohme Corp (34), UCB BIOSCIENCES GmbH (46), Pfizer (36), Immunex (47), Abbvie (48). No se pudo obtener la información de 3 artículos (49–52), mientras que en 1 estudio no se especifica el financiamiento (53). Por último, 1 estudio fue recibió financiamiento gubernamental (54).

Respecto a la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en la evaluación económica de las intervenciones contenidas en este informe, 2 estudios declararon no haber recibido financiamiento privado (62, 58), 4 estudios (61, 62, 66, 67) fueron financiados por Schering Plough Corporation. Asimismo, en un estudio (63) varios de los autores del estudio eran empleados de Abbott laboratories. En un estudio (65), 2 de 3 autores refirieron ser empleados de Wyeth Pharmaceutical, mientras que otro estudio (68) recibió financiamiento de Wyeth Pharmaceutical. Finalmente un estudio (69) fue financiado por el National Institute for Health Research (NIHR).

Repercusiones sociales

La espondilitis anquilosante se presenta en general en adultos de edad media, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. El dolor articular y la rigidez de columna, cuello o cadera pueden iniciarse en la segunda o tercera década de vida, y con ello afectar la continuidad en el sistema escolar en etapas tempranas del ciclo vital o la capacidad de trabajar si la presentación ocurre en etapas más tardías. Se ha descrito que pacientes que realizan regularmente programas de ejercicio, mejoran su calidad de vida y disminuyen la actividad de la enfermedad independiente del grado de avance de la enfermedad. Los fármacos incluidos y evaluados en este informe se asocian a una disminución de los síntomas y a una mejora de la calidad de vida, con mínimos o moderados efectos adversos. Actualmente no existe cobertura para tratamientos de esta patología en el régimen GES.

Repercusiones jurídicas

A. Adalimumab

Al respecto, corresponde señalar que conforme a la información recibida (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Adalimumab, desde el año 2012 a abril de 2017, existen seis requerimientos; un acuerdo extracontractual que otorga cobertura en sistema ISAPRE y cinco recursos rechazados, también en el sistema ISAPRE.

Sin embargo, del total de requerimientos, tres fueron solicitados para la patología Artritis Reumatoide (uno de los cuales se solucionó vía transacción), dos para Espondilitis Anquilosante y una para enfermedad de Crohn.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto no se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley.", en tanto ésta se encuentra sujeta a volumen. Sin embargo, el precio utilizado para la determinación del PMI, no considera dicho descuento, por lo que su determinación se ajusta a derecho.

Se hace presente que la adquisición de este medicamento, al ya estar incorporado a la ley N°20.850, se encuentra sujeta a la regulación establecida en el Título VIII, de la referida Ley.

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

B. Certolizumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento certolizumab, desde el año 2012 a abril de 2017, no se registran acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que "este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17."

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

C. Golimumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que "este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17."

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto. Sin embargo, se sugiere la incorporación de

mecanismos de riesgo compartido en el proceso de adquisición, como el propuesto por el proveedor.

D. Secukinumab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), el medicamento no ha sido objeto de recursos o de acuerdos extracontractuales.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que "este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17."

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto.

E. Etanercept

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Etanercept, desde el año 2012 a abril de 2017, existe un recurso acogido que otorga cobertura en sistema FONASA (para la patología Artritis Reumatoidea) y cinco acuerdos extrajudiciales que otorgan cobertura en sistema ISAPRE (tres para la patología Artritis Reumatoidea, uno para Psoriasis y uno para Espondilitis).

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que “La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley.”

Por otra parte, cabe destacar que el precio máximo industrial fijado en esta evaluación para el medicamento de la especie, se ajusta a derecho, en tanto éste es igual a la oferta recibida por el proveedor. Al respecto, es dable recordar que el inciso final del artículo 19 del citado Reglamento, dispone que “este precio máximo industrial no podrá ser superior al promedio de las ofertas recibidas en conformidad al artículo 17.”

Cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición del producto.

F. Infliximab

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para el medicamento Infliximab, desde el año 2012 a abril de 2017, existe un acuerdo extracontractual que otorga cobertura en sistema ISAPRE. Sin embargo, en este acuerdo se indica el medicamento para la patología Artritis Reumatoidea.

Respecto a la oferta económica, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 “Análisis Económico” de esta evaluación, la oferta del producto se ajusta a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que “La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema

Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Cabe indicar que este medicamento no se encuentra con patente vigente actualmente en Chile.

Se hace presente que la adquisición de este medicamento, al ya estar incorporado a la ley N°20.850, se encuentra sujeto a la regulación establecida en el Título VIII, de la referida Ley.

Por último y sin perjuicio de lo antes señalado, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio

REFERENCIAS

1. Li EK, Griffith JF, Lee VW, Wang Y-X, Li TK, Lee KK, et al. Short-term efficacy of combination methotrexate and infliximab in patients with ankylosing spondylitis: a clinical and magnetic resonance imaging correlation. Rheumatology. Oxford University Press; 2008;47(9):1358–63.
2. Taurog JD. The mystery of HLA-B27: if it isn't one thing, it's another. Arthritis Rheum. 2007;56(8):2478–81.
3. Dean LE, Jones GT, MacDonald AG, Downham C, Sturrock RD, Macfarlane GJ. Global prevalence of ankylosing spondylitis. Rheumatology (Oxford). 2014;53(4):650–7.
4. Sieper J, Rudwaleit M, Baraliakos X, Brandt J, Braun J, Burgos-Vargas R, et al. The Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS) handbook: a guide to assess spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2009;68 Suppl 2(May): ii1–44.
5. van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, Baraliakos X, Van den Bosch F, Sepriano A, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. Ann Rheum Dis. 2017;76(6):978–91.
6. Ward MM, Deodhar A, Akl EA, Lui A, Ermann J, Gensler LS, et al. American College of Rheumatology/Spondylitis Association of America/Spondyloarthritis Research and Treatment Network 2015 Recommendations for the Treatment of Ankylosing Spondylitis and Nonradiographic Axial Spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol. 2016;68(2):282–98.
7. Sociedad Española de Reumatología. Guía de Práctica Clínica para el tratamiento de la Espondiloartritis Axial y la Artritis Psoriásica. Espoguía 15. 2015 [citado 13 de septiembre de 2017]. Recuperado a partir de: https://www.ser.es/wp-content/uploads/2016/04/GPC_-Tratamiento_EspAax_APs_DEF.pdf
8. Corbett M, Soares M, Jhuti G, Rice S, Spackman E, Sideris E, et al. Tumour necrosis factor-α inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess (Rockv). 2016;20(9):1–334.
9. Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, Singh JA, Veras MMS, Tanjong Ghogomu E, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. En: Maxwell LJ, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015. p. CD005468.
10. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and economic evaluation. Heal Technol Assess. 2007;11(28):1–113.
11. Wang Y, Wang H, Jiang J, Zhao D, Liu Y. Comparative Efficacy and Acceptability of Anti-TNF-Alpha Therapy in Ankylosing Spondylitis: A Mixed-Treatments Comparison. Cell Physiol Biochem. 2016;39(5):1679–94.

12. Sepriano A, Regel A, van der Heijde D, Braun J, Baraliakos X, Landewé R, et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis. RMD Open. 2017;3(1): e000397.

13. Callhoff J, Sieper J, Weiß A, Zink A, Listing J. Efficacy of TNFα blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis. Ann Rheum Dis. 2015;74(6):1241–8.

14. Machado MA de Á, Barbosa MM, Almeida AM, de Araújo VE, Kakehasi AM, Andrade EIG, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with TNF blockers: a meta-analysis. Rheumatol Int. 2013;33(9):2199–213.

15. Betts KA, Griffith J, Song Y, Mittal M, Joshi A, Wu EQ, et al. Network Meta-Analysis and Cost Per Responder of Tumor Necrosis Factor-α and Interleukin Inhibitors in the Treatment of Active Ankylosing Spondylitis. Rheumatol Ther. 2016;3(2):323–36.

16. Ungprasert P, Erwin PJ, Koster MJ. Indirect comparisons of the efficacy of biological agents in patients with active ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Rheumatol. Clinical Rheumatology; 2017;36(7):1569–77.

17. Liu Y-F, Dong H, Tu S-H, Zheng C-H, Liu P-L, Hu Y-H. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: A systematic review and meta-analysis. Exp Ther Med. 2014;8(5):1585–92.

18. Liu W, Wu Y, Zhang L, Liu X, Bin Xue, Bin Liu, et al. Efficacy and safety of TNF-α inhibitors for active ankylosing spondylitis patients: Multiple treatment comparisons in a network meta-analysis. Sci Rep. 2016;6(1):32768.

19. Chen C, Zhang X, Xiao L, Zhang X, Ma X. Comparative Effectiveness of Biologic Therapy Regimens for Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(11): e3060.

20. Wang H, Zuo D, Sun M, Hua Y, Cai Z. Randomized, placebo controlled and double-blind trials of efficacy and safety of adalimumab for treating ankylosing spondylitis: a meta-analysis. Int J Rheum Dis. 2014;17(2):142–8.

21. Ren L, Li J, Luo R, Tang R, Zhu S, Wan L. Efficacy of antitumor necrosis factor(α) agents on patients with ankylosing spondylitis. Am J Med Sci. 2013;346(6):455–61.

22. Li Z, Zhang Y, Wang J, Shi Z. Etanercept in the treatment of ankylosing spondylitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials, and the comparison of the Caucasian and Chinese population. Eur J Orthop Surg Traumatol. 2013;23(5):497–506.

23. Montilla Salas J, Muñoz Gomáriz E, Collantes E. Metaanálisis de la eficacia del tratamiento con anti-TNF alfa en pacientes con espondilitis anquilosante. Reumatol Clínica. 2007;3(5):204–12.

24. Migliore A, Bizzi E, Massafra U. Indirect Comparison of the Effects of Anti-Tnf Biological Agents in Patients with Ankylosing Spondylitis by Means of a Mixed Treatment Comparison Performed on Efficacy Data from Published Randomised, Controlled Trials. Value Heal. 2014;17(7).

25. Escalas C, Trijau S, Dougados M. Evaluation of the treatment effect of NSAIDs/TNF blockers according to different domains in ankylosing spondylitis: results of a meta-analysis. Rheumatology. 2010;49(7):1317–25.

26. Olivieri I, Fanizza C, Gilio M, Ravasio R. Efficacy, safety and cost per responder of biologics in the treatment of non-radiographic axial spondyloarthritis. Clin Exp Rheumatol. 34(5):935–40.

27. De La Mata J, Maese J, Martinez JA, Rosario P, Loza E. Current Evidence of the Management of Undifferentiated Spondyloarthritis: A Systematic Literature Review. Semin Arthritis Rheum. Elsevier Inc.; 2011;40(5):421–9. e3.

28. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, et al. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. BioDrugs. 2015;29(4):241–58.

29. Boyce EG, Halilovic J, Stan-Ugbene O. Golimumab: Review of the efficacy and tolerability of a recently approved tumor necrosis factor-α inhibitor. Clin Ther. 2010;32(10):1681–703.

30. van der Heijde D, Salonen D, Weissman BN, Landewe R, Maksymowych WP, Kupper H, et al. Assessment of radiographic progression in the spines of patients with ankylosing spondylitis treated with adalimumab for up to 2 years. Arthritis Res Ther. England; 2009;11(4): R127.

31. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. United States; diciembre de 2007;56(12):4005–14.

32. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Mease PJ, Maksymowych WP, Brown MA, et al. Efficacy and safety of adalimumab in patients with non-radiographic axial spondyloarthritis: results of a randomised placebo-controlled trial (ABILITY-1). Ann Rheum Dis. England; 2013;72(6):815–22.

33. Deodhar A, Braun J, Inman RD, van der Heijde D, Zhou Y, Xu S, et al. Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 5-year results of the GO-RAISE study. Ann Rheum Dis. England; 2015;74(4):757–61.

34. Sieper J, van der Heijde D, Dougados M, Maksymowych WP, Scott BB, Boice JA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, sixteen-week study of subcutaneous golimumab in patients with active nonradiographic axial spondyloarthritis. Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ). United States; 2015;67(10):2702–12.

35. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. England; 2014;73(1):39–47.

36. Maksymowych WP, Dougados M, van der Heijde D, Sieper J, Braun J, Citera G, et al. Clinical and MRI responses to etanercept in early non-radiographic axial spondyloarthritis: 48-week results from the EMBARK study. Ann Rheum Dis. England; 2016;75(7):1328–35.

37. Dougados M, Braun J, Szanto S, Combe B, Geher P, Leblanc V, et al. Continuous efficacy of etanercept in severe and advanced ankylosing spondylitis: results from a 12-week open-label extension of the SPINE study. Rheumatology (Oxford). England; 2012;51(9):1687–96.

38. van der Heijde D, Schiff MH, Sieper J, Kivitz AJ, Wong RL, Kupper H, et al. Adalimumab effectiveness for the treatment of ankylosing spondylitis is maintained for up to 2 years: long-term results from the ATLAS trial. Ann Rheum Dis. England; 2009;68(6):922–9.

39. Lambert RGW, Salonen D, Rahman P, Inman RD, Wong RL, Einstein SG, et al. Adalimumab significantly reduces both spinal and sacroiliac joint inflammation in patients with ankylosing spondylitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. United States; 2007;56(12):4005–14.

40. Abbott. Safety and Efficacy of Adalimumab in Patients with Active Ankylosing Spondylitis. clinicaltrials.gov. 2003.

41. D van der H, JC DS, Dougados M, Geher P, I van der H-B, Juanola X, et al. Etanercept 50 mg once weekly is as effective as 25 mg twice weekly in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2006;65(12):1572–7.

42. Brandt J, Khariouzov A, Listing J, Haibel H, Sörensen H, Grassnickel L, et al. Six-month results of a double-blind, placebo-controlled trial of etanercept treatment in patients with active ankylosing spondylitis. Arthritis Rheum. 2003;48(6):1667–75.

43. Barkham N, LC C, Keen H, Hensor E, Fraser A, Redmond A, et al. Double-blind placebo-controlled trial of etanercept in the prevention of work disability in ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. 2010;69(11):1926–8.

44. Pharmaceuticals W. Manufacturer submission to the National Institute for Health and Clinical Excellence. 2006;

45. RD, I, JC D, Heijde D, Diekman L, Sieper J, SI K, et al. Efficacy and safety of golimumab in patients with ankylosing spondylitis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Arthritis Rheum. 2008;58(11):3402–12.

46. Landewe R, Braun J, Deodhar A, Dougados M, Maksymowych WP, Mease PJ, et al. Efficacy of certolizumab pegol on signs and symptoms of axial spondyloarthritis including ankylosing

spondylitis: 24-week results of a double-blind randomised placebo-controlled Phase 3 study. Ann Rheum Dis. England; 2014;73(1):39–47.

47. JC D, D VDH, Braun J, Dougados M, Cush J, DO C, et al. Recombinant human tumor necrosis factor receptor (etanercept) for treating ankylosing spondylitis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum. 2003;48(11):3230–6.

48. Huang F, Gu J, Zhu P, Bao C, Xu J, Xu H, et al. Efficacy and safety of adalimumab in Chinese adults with active ankylosing spondylitis: results of a randomised, controlled trial. Ann Rheum Dis. 2014;73(3):587–94.

49. Huang F, Zhang J, JL H, DH W, ZG L, SL C, et al. [A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III clinical study of etanercept in treatment of ankylosing spondylitis]. Zhonghua nei ke za zhi. 2010;49(9):741–5.

50. Huang F, Zhang J, Zheng Y, JH X, XF L, HX W, et al. [A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of etanercept treatment of Chinese patients with active ankylosing spondylitis]. Zhonghua nei ke za zhi. 2011;50(12):1043–7.

51. DENG X, HUANG F, ZHANG Y, YANG C, GUO J, LIANG D, et al. Treatment of ankylosing spondylitis with recombinant human tumor necrosis factor-Fc fusion protein (etanercept): a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Acad J Chinese PLA Postgrad Med Sch. 1:13.

52. Zhang J, Zhang YM, Zhang JL, Deng XH, Huang F. Efficacy of etanercept in patients with ankylosing spondylitis: A double-blind, randomized, placebo controlled trial. Chinese J New Drugs. 18(19):1846–9.

53. Hu Z, Xu M, Li Q, Lin Z, Liao Z, Cao S, et al. Adalimumab significantly reduces inflammation and serum DKK-1 level but increases fatty deposition in lumbar spine in active ankylosing spondylitis. Int J Rheum Dis. 2012;15(4):358–65.

54. Lin Q, Lin Z, Gu J, Huang F, Li T, Wei Q, et al. Abnormal high-expression of CD154 on T lymphocytes of ankylosing spondylitis patients is down-regulated by etanercept treatment. Rheumatol Int. 2010;30(3):317–23.

55. Anderson JJ, Baron G, Van Der Heijde D, Felson DT, Dougados M. Ankylosing Spondylitis Assessment Group Preliminary Definition of Short-Term Improvement in Ankylosing Spondylitis. ARTHRITIS Rheum. 2001;44(8):1876–86.

56. Kirchhoff TD, Mittendorf T, Schmidt RE, Jablonka A, Merkesdal S. Cost–effectiveness of TNF-α inhibition in active ankylosing spondylitis: a systematic appraisal of the literature. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2012;12(3):307–17.

57. Gaujoux-Viala C, Fautrel B. Cost Effectiveness of Therapeutic Interventions in Ankylosing Spondylitis. Pharmacoeconomics. 2012;30(12):1145–56.

58. McLeod C, Bagust A, Boland A, Dagenais P, Dickson R, Dundar Y, et al. Adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of ankylosing spondylitis: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2007;11(28):1–158, iii – iv.

59. Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, van Hout BA. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom. Rheumatology. 2007;46(8):1320–8.

60. Gaujoux-Viala C, Fautrel B. Cost Effectiveness of Therapeutic Interventions in Ankylosing Spondylitis. Pharmacoeconomics. 2012;30(12):1145–56.

61. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Brophy S, Jönsson L, Calin A, Braun J. The burden of ankylosing spondylitis and the cost-effectiveness of treatment with infliximab (Remicade(R)). Rheumatology. 2004;43(9):1158–66.

62. Boonen A, van der Heijde D, Severens JL, Boendermaker A, Landewé R, Braun J, et al. Markov model into the cost-utility over five years of etanercept and infliximab compared with usual care in patients with active ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis. BMJ Publishing Group; 2006;65(2):201–8.

63. Kobelt G, Andlin-Sobocki P, Maksymowych WP. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of ankylosing spondylitis in Canada. J Rheumatol. 2006;33(4):732–40.

64. Botteman MF, Hay JW, Luo MP, Curry AS, Wong RL, van Hout BA. Cost effectiveness of adalimumab for the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom. Rheumatology. 2007;46(8):1320–8.

65. Ara RM, Reynolds A V, Conway P. The cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in the UK. Rheumatology. 2007;46(8):1338–44.

66. Kobelt G, Sobocki P, Sieper J, Braun J. Comparison of the cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in the United Kingdom based on two different clinical trials. Int J Technol Assess Health Care. 19 de julio de 2007;23(03):368–75.

67. Kobelt G, Sobocki P, Mulero J, Gratacos J, Collantes-Estevez E, Braun J. The cost-effectiveness of infliximab in the treatment of ankylosing spondylitis in Spain. Comparison of clinical trial and clinical practice data. Scand J Rheumatol. 2008;37(1):62–71.

68. Neilson AR, Sieper J, Deeg M. Cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosing spondylitis in Germany. Rheumatology. 2010;49(11):2122–34.

69. Armstrong N, Joore M, van Asselt T, Misso K, Manning N, Tomini F, et al. Golimumab for the Treatment of Ankylosing Spondylitis: A NICE Single Technology Appraisal. Pharmacoeconomics. 2013;31(5):415–25.

70. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION SECUKINUMAB (Cosentyx — Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.). Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0475_complete_Cosentyx_AS_Aug-25-16.pdf.

71. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CEDAC FINAL RECOMMENDATION on RECONSIDERATION and REASONS for RECOMMENDATION Adalimumab Resubmission #2. Common Drug Review. 2007. Available from: https://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Humira_Resubmission_June-27-2007.pdf

72. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Golimumab, injection, 50 mg in 0.5 mL, pre-filled syringe, single use pre-filled pen, Simponi® - March 2010 (AS). 2010.

73. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Secukinumab: 150 mg/mL injection, 1 x 1 mL injection device 150 mg/mL injection, 2 x 1 mL injection devices, Cosentyx®. 2016.

74. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Certolizumab Pegol, 200 mg/mL injection, 2 x 1 mL syringes, Cimzia® - March 2014. 2014.

75. National Institute of Clinical Excellence (NICE). TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. NICE; Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta383

76. Fondo Nacional de Recursos. Estadísticas Médicas. Informe estadístico 2016. Uruguay; 2016. Available from: http://www.fnr.gub.uy/estadisticas.

77. Consejo de Salubridad General. Uso de Terapia Biológica en Espondilitis Anquilosante del Adulto. Guía de referencia rápida. Available from: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/356_GPC_EspondilitisAnquilosante/IMSS-356-09-GRR_Espondilitis_anquilosante.pdf

78. National Institute of Clinical Excellence (NICE). List of technologies with approved Patient Access Schemes. Patient access schemes liaison unit. NICE; Available from: https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/patient-access-schemes-liaison-unit/list-of-technologies-with-approved-patient-access-schemes

79. Lu CY, Lupton C, Rakowsky S, Babar Z-U-D, Ross-Degnan D, Wagner AK. Patient access schemes in Asia-pacific markets: current experience and future potential. J Pharm Policy Pract. 2015;8(1):6.

80. Coates LC, Cawkwell LS, Ng NWF, Bennett AN, Bryer DJ, Fraser AD, et al. Real life experience confirms sustained response to long-term biologics and switching in ankylosing spondylitis. Rheumatology. 2008;47(6):897–900.

ANEXO SEGURIDAD

Seguridad de Adalimumab

Resumen del perfil de seguridad

Humira® se ha estudiado en 9.506 pacientes en ensayos pivotales controlados y abiertos durante un máximo de 60 meses o más. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con artritis reumatoide reciente o de larga duración, artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) así como con espondiloartritis axial (espondilitis anquilosante y espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA), artritis psoriásica, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, psoriasis, hidradenitis supurativa y uveítis. Los datos están basados en ensayos controlados pivotales que incluyeron 6.089 pacientes tratados con Humira® y 3.801 pacientes con placebo o comparador activo durante el periodo controlado.

La proporción de pacientes que interrumpió el tratamiento debido a reacciones adversas durante la fase doble ciego y controlada de los ensayos pivotales fue 5,9% para los pacientes tratados con Humira® y 5,4 % para el grupo control.

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente fueron infecciones (como nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y sinusitis), reacciones en el lugar de inyección (eritema, picores, hemorragia, dolor o hinchazón), cefalea y dolor músculo esquelético.

Se han notificado reacciones adversas graves con Humira®. Los antagonistas del TNF, como Humira®, afectan al sistema inmune, y su uso puede afectar a la defensa del cuerpo contra infecciones y cáncer. Se han notificado también en asociación con el uso de Humira® infecciones mortales o que amenazan la vida del paciente (incluyendo sepsis, infecciones oportunistas y tuberculosis), reactivación del VHB y varios tipos de tumores (incluyendo leucemia, linfoma y linfoma hepatoesplénico de células T).

También se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen notificaciones raras de pancitopenia, anemia aplásica, acontecimientos desmielinizantes centrales y periféricos y notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y síndrome de Stevens-Johnson.

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos fueron similares en frecuencia y tipo a las observadas en pacientes adultos.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente lista de reacciones adversas se basa en la experiencia de ensayos clínicos y en la experiencia pos-comercialización y se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia en la Tabla 3: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias incluidas son las más altas observadas en las diferentes indicaciones.

Tabla de reacciones adversas

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones*	Muy frecuentes	infecciones del tracto respiratorio (incluyendo infecciones respiratorias del tracto inferior y superior, neumonía, sinusitis, faringitis, nasofaringitis y neumonía por herpes virus)
	Frecuentes	infecciones sistémicas (incluyendo sepsis, candidiasis y gripe), infecciones intestinales (incluyendo gastroenteritis viral), infecciones de la piel y tejidos blandos (incluyendo paroniquia, celulitis, impétigo, fascitis necrotizante y herpes zoster), infección de oídos, infecciones orales (incluyendo herpes simple, herpes oral e infecciones dentales), infecciones del tracto reproductor (incluyendo infección micótica vulvovaginal), infecciones del tracto urinario (incluyendo pielonefritis), infecciones fúngicas, infección de las articulaciones,
	Poco frecuentes	infecciones neurológicas (incluyendo meningitis viral), infecciones oportunistas y tuberculosis (incluyendo coccidiomicosis, histoplasmosis, infecciones por el complejo mycobacterium avium), infecciones bacterianas, infecciones oculares, diverticulitis1
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos) *	Frecuentes	cáncer de piel excluido el melanoma (incluyendo carcinoma de células basales y carcinoma de células escamosas), neoplasia benigna.
	Poco frecuentes	linfoma**, neoplasia de órganos sólidos (incluyendo cáncer de mama, neoplasia pulmonar y neoplasia tiroidea), melanoma**
	Raras	leucemia1)
	No conocida	linfoma hepatoesplénico de células T1) carcinoma de células de Merkel (carcinoma neuroendocrino de la piel)1)
Trastornos de la sangre y del sistema	Muy frecuentes	leucopenia (incluyendo neutropenia y agranulocitosis), anemia

linfático*	Frecuentes	leucocitosis, trombocitopenia
	Poco frecuentes	púrpura trombocitopénica idiopática
	Raras	pancitopenia
Trastornos del Sistema inmunológico*	Frecuentes	hipersensibilidad, alergias (incluyendo alergia estacional)
	Poco frecuentes	sarcoidosis1), vasculitis
	Raras	anafilaxia1)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	incremento de lípidos
	Frecuentes	hipopotasemia, incremento de ácido úrico, sodio plasmático anormal, hipocalcemia, hiperglucemia, hipofosfatemia, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Cambios de humor (incluyendo depresión) ansiedad, insomnio
Trastornos del sistema nervioso*	Muy frecuentes	cefalea
	Frecuentes	parestesias, (incluyendo hipoestesia), migraña, compresión de la raíz nerviosa
	Poco frecuentes	accidente cerebrovascular1), temblor, neuropatía
	Raras	esclerosis múltiple, trastornos desmielinizantes (por ejemplo, neuritis óptica, síndrome de Guillain-Barré) 1)
Trastornos oculares	Frecuentes	alteración visual, conjuntivitis, blefaritis, hinchazón de ojos
	Poco frecuentes	Diplopía
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	vértigo
	Poco frecuentes	sordera, tinnitus
Trastornos cardiacos*	Frecuentes	taquicardia,
	Poco frecuentes	infarto de miocardio1), arritmia, insuficiencia cardiaca congestiva
	Raras	paro cardiaco
Trastornos vasculares	Frecuentes	hipertensión, rubor, hematomas
	Poco Frecuentes	aneurisma aórtico, oclusión vascular arterial, tromboflebitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos*	Frecuentes	asma, disnea, tos
	Poco frecuentes	embolia pulmonar1), enfermedad pulmonar intersticial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, neumonitis, efusión pleural1)

	Raras	fibrosis pulmonar1)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	dolor abdominal, náuseas y vómitos
	Frecuentes	hemorragia gastrointestinal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, síndrome del ojo seco
	Poco frecuentes	pancreatitis, disfagia, edema facial
	Raras	perforación intestinal1)
Trastornos hepatobiliares*	Muy frecuentes	incremento de enzimas hepáticas
	Poco frecuentes	colecistitis y colelitiasis, esteatosis hepática, incremento de la bilirrubina
	Raras	Hepatitis, reactivación de la hepatitis B1), hepatitis autoinmune1)
	No conocida	fallo hepático1)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes	rash (incluyendo rash exfoliativo),
	Frecuentes	empeoramiento de la psoriasis existente o psoriasis de nueva aparición (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) 1), urticaria, aumento de moratones (incluyendo púrpura), dermatitis (incluyendo eccema), onicoclasis, hiperhidrosis alopecia1), prurito.
	Poco frecuentes	Sudores nocturnos, cicatrices
	Raras	eritema multiforme1), síndrome de Stevens-Johnson1), angioedema1), vasculitis cutánea1)
	No conocida	empeoramiento de los síntomas de la dermatomiositis1)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	dolor musculoesquelético
	Frecuentes	espasmos musculares (incluyendo incrementos plasmáticos de la creatina fosfoquinasa)
	Poco frecuentes	rabdomiolisis, lupus eritematoso sistémico
	Raros	síndrome similar al lupus1)
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes	insuficiencia renal, hematuria,
	Poco frecuentes	nocturia
Trastornos del aparato reproductor y de la	Poco frecuentes	disfunción eréctil

mama		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*	Muy frecuentes	reacción en el lugar de inyección (incluyendo eritema en el lugar de inyección)
	Frecuentes	dolor de pecho, edema, pirexia1)
	Poco frecuentes	inflamación
Exploraciones complementarias*	Frecuentes	alteraciones en la coagulación y el sangrado (incluyendo prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada), presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos de ADN bicatenario), incremento de la lactato deshidrogenasa plasmática
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones procedimentales.	Frecuentes	alteraciones de la cicatrización

**incluyendo los estudios de extensión abierta.

1)incluyendo datos de notificaciones espontáneas

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones en el lugar de inyección

En los ensayos controlados pivotales en adultos y niños, el 12,9 % de los pacientes tratados con Humira® desarrollaron reacciones en el lugar de inyección (eritema y/o picores, hemorragia, dolor o hinchazón), comparado con el 7,2 % de los pacientes tratados con placebo o control activo. No se consideró necesario interrumpir el medicamento debido a las reacciones en el lugar de administración.

Infecciones

En los ensayos controlados pivotales en adultos y niños, la incidencia de infecciones fue de 1,51 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira® y 1,46 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior y sinusitis. La mayoría de los pacientes continuaron con Humira® tras resolverse la infección.

La incidencia de infecciones graves fue de 0,04 por paciente/año en los pacientes tratados con Humira® y 0,03 por paciente/año en los pacientes tratados con placebo y control activo.

En ensayos controlados abiertos en adultos y pediátricos con Humira®, se han notificado infecciones graves (incluyendo las mortales, que han ocurrido en casos raros), entre las que se incluyen notificaciones de tuberculosis (incluida la miliar y la localización extrapulmonar) e

infecciones oportunistas invasivas (por ejemplo: histoplasmosis diseminada o extrapulmonar, blastomicosis, coccidiomicosis, pneumocistis, candidiasis, aspergilosis y listeriosis). La mayoría de los casos de tuberculosis tuvieron lugar durante los primeros ocho meses del tratamiento y reflejan la exacerbación de una enfermedad latente.

Enfermedades neoplásicas malignas y trastornos linfoproliferativos

No se han observado enfermedades neoplásicas malignas durante los ensayos con Humira® en 249 pacientes pediátricos de artritis idiopática juvenil (artritis idiopática juvenil poliarticular y artritis asociada a entesitis) con una exposición de 655,6 –pacientes/año. Adicionalmente, no se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 192 pacientes pediátricos con una exposición de 498,1 pacientes/año durante ensayos de Humira® en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn. No se han observado enfermedades neoplásicas malignas en 77 pacientes pediátricos con una exposición de 80,0 pacientes/año durante un ensayo de Humira® en pacientes pediátricos con psoriasis en placas crónica. No se observaron enfermedades neoplásicas malignas en 60 pacientes pediátricos con una exposición de 58,4 pacientes al año durante un ensayo de Humira® en pacientes pediátricos con uveítis.

Durante las fases controladas de los ensayos clínicos pivotales con Humira® en adultos que duraron un mínimo de 12 semanas en pacientes con artritis reumatoide activa de moderada a grave, espondilitis anquilosante, espondiloartritis axial sin evidencia radiográfica de EA, artritis psoriásica, psoriasis, hidradenitis supurativa, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y uveítis, se observaron enfermedades neoplásicas malignas, diferentes a linfoma y cáncer de piel (tipo no melanoma), en una incidencia de 6,8 (4,4 – 10,5) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los 5.291 pacientes tratados con Humira®, frente a una incidencia de 6,3 (3,4 – 11,8) por 1.000 pacientes/año en los 3.444 pacientes del grupo control (la duración media del tratamiento con Humira® fue de 4,0 meses para los pacientes tratados con Humira® y de 3,8 meses para los pacientes tratados del grupo control). La incidencia de cáncer de piel (tipo no melanoma) fue de 8,8 (6,0 – 13,0) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) en los pacientes tratados con Humira® y 3,2 (1,3 – 7,6) por 1.000 pacientes/año en los pacientes control. De estos casos de cáncer de piel, el carcinoma de células escamosas se produjo con una incidencia de 2,7 (1,4 – 5,4) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con Humira® y de un 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control. La incidencia de linfomas fue de 0,7 (0,2 – 2,7) por 1.000 pacientes/año (IC 95 %) entre los pacientes tratados con Humira® y de 0,6 (0,1 – 4,5) por 1.000 pacientes/año en los pacientes del grupo control.

Cuando se combinan los datos obtenidos en las fases controladas de estos ensayos clínicos y los ensayos de extensión abiertos en curso y completados, con una duración media aproximada de 3,3 años, que incluyen 6.427 pacientes y más de 26.439 pacientes-año de tratamiento, la incidencia observada de enfermedades neoplásicas malignas, excluyendo linfomas y cáncer de piel (tipo no melanoma), es de aproximadamente 8,5 por 1000 pacientes/año. La incidencia observada

de cáncer de piel (tipo no melanoma) es de aproximadamente un 9,6 por 1.000 pacientes/año. La incidencia observada de linfomas es de aproximadamente 1,3 por 1.000 pacientes/año.

En la experiencia pos-comercialización desde enero de 2003 a diciembre de 2010, principalmente en pacientes con artritis reumatoide, la incidencia registrada de enfermedades neoplásicas malignas es aproximadamente de 2,7 por 1.000 pacientes tratados/año. La frecuencia registrada para cáncer de piel (tipo no melanoma) y linfomas es de aproximadamente 0,2 y 0,3 por 1.000 pacientes tratados/año, respectivamente.

Durante la comercialización se han notificado casos raros de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes tratados con adalimumab.

Autoanticuerpos

Se analizaron muestras séricas a distintos tiempos de los pacientes para la detección de autoanticuerpos en los ensayos I-V de artritis reumatoide. En dichos ensayos, el 11,9 % de los pacientes tratados con Humira® y el 8,1 % de los pacientes tratados con placebo y control activo que tuvieron títulos de anticuerpos antinucleares basales negativos dieron títulos positivos en la Semana 24. Dos pacientes de los 3.441 tratados con Humira® en todos los ensayos de artritis reumatoide y artritis psoriásica desarrollaron signos clínicos que sugerían un síndrome tipo lupus de reciente aparición. Los pacientes mejoraron tras interrumpir el tratamiento. Ningún paciente desarrolló lupus, nefritis o síntomas a nivel del sistema nervioso central.

Efectos hepatobiliares

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con artritis reumatoide y artritis psoriásica con un rango de duración del periodo de control de 4 a 104 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 3,7% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,6% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes de 4 a 17 años con artritis idiopática juvenil poliarticular y en pacientes de 6 a 17 años con artritis asociada a entesitis, se produjo un aumento de ALT≥ 3 SLN en un 6,1% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,3% de los pacientes del grupo control. La mayoría de los aumentos de ALT se produjeron con el uso en combinación con metotrexato. No se produjeron aumentos de la ALT≥ 3 SLN en los ensayos de fase 3 de Humira® en pacientes con artritis idiopática juvenil poliarticular de 2 a 4 años.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con un rango de duración del periodo de control de 4 a 52 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 0,9% de los pacientes tratados con Humira® y en un 0,9% de los pacientes del grupo control.

En los ensayos Fase 3 de Humira® en pacientes con enfermedad de Crohn pediátrica en los que se evaluaron la eficacia y la seguridad de dos regímenes de dosificación ajustados por peso corporal en mantenimiento tras un tratamiento de inducción ajustado por peso corporal hasta 52 semanas de tratamiento, se produjeron elevaciones de la ALT ≥ 3 sobre el límite normal en el 2,6% (5/192) de los pacientes, 4 de los cuales recibieron inmunosupresores concomitantes inicialmente.

En los ensayos clínicos controlados fase 3 de Humira® en pacientes con psoriasis en placas con un rango de duración del periodo de control de 12 a 24 semanas, se produjo un aumento de ALT ≥ 3 SLN en un 1,8% de los pacientes tratados con Humira® y en un 1,8% de los pacientes del grupo control.

No se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en los ensayos clínicos fase 3 de Humira® en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En ensayos controlados con Humira® (dosis inicial de 160 mg en la Semana 0 y 80 mg en la Semana 2, seguido de 40 mg semanales a partir de la Semana 4), se produjeron aumentos de ALT ≥ 3 SLN en un 0,3% de los pacientes tratados con Humira® y un 0,6% de los pacientes del grupo control, en pacientes con hidradenitis supurativa con una duración del periodo control de 12 a 16 semanas.

En los ensayos clínicos de todas las indicaciones, los pacientes con ALT elevada fueron asintomáticos y en la mayoría de los casos estos aumentos fueron transitorios y se resolvieron en el curso del tratamiento. Sin embargo, en pacientes que han recibido adalimumab, se han notificado además casos de fallo hepático, así como afecciones hepáticas menos graves que pueden preceder a la insuficiencia hepática, tales como la hepatitis, incluida la hepatitis autoinmune, en el periodo de post comercialización.

Tratamiento concomitante con azatioprina/6-mercaptopurina

En estudios de enfermedad de Crohn con pacientes adultos, se vieron mayores incidencias de neoplasias malignas y efectos adversos relacionados con infecciones graves con la combinación de Humira® y azatioprina/6-mercaptopurina comparado con Humira® solo.

Seguridad de Certolizumab

Resumen del perfil de seguridad

Cimzia® se estudió en 325 pacientes con espondiloartritis axial activa en el ensayo clínico AS001 durante 4 años, el cual incluye una fase de 24 semanas controlada con placebo, seguida de un periodo de 24 semanas a dosis ciega y un periodo de 156 semanas de tratamiento abierto. El perfil de seguridad para los pacientes con espondiloartritis axial tratados con Cimzia® fue consistente con el perfil de seguridad en artritis reumatoide y la experiencia previa con Cimzia®.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con Cimzia®, notificadas en los ensayos clínicos sobre artritis reumatoide y los casos postcomercialización se enumeran en la siguiente tabla según la frecuencia y clasificación por órganos y sistemas. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente forma: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Frecuente	infecciones bacterianas (incluyendo abscesos), infecciones víricas (incluyendo herpes zoster, papilomavirus e influenza)
	Poco frecuente	sepsis (incluyendo fallo multiorgánico, shock séptico), tuberculosis (enfermedad miliar, diseminada y extrapulmonar), infecciones fúngicas (incluye oportunistas)
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)	Poco frecuente	Neoplasias del sistema linfático y sangre (incluyendo linfoma y leucemia), tumores sólidos, cánceres de piel no melanoma, lesiones precancerosas (incluyendo leucoplasia oral, nevus melanocítico), tumores benignos y quistes (incluyendo papiloma cutáneo)
	Rara	tumores gastrointestinales, melanoma
	No conocida	Carcinoma de células de Merkel*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Frecuente	trastornos eosinofílicos, leucopenia (incluyendo neutropenia, linfopenia)
	Poco frecuente	anemia, linfadenopatía, trombocitopenia, trombocitosis
	Rara	pancitopenia, esplenomegalia, eritrocitosis, morfología anormal de los glóbulos blancos
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuente	vasculitis, lupus eritematoso, hipersensibilidad al fármaco (incluyendo shock anafiláctico), reacciones alérgicas, autoanticuerpos positivos
	Rara	edema angioneurótico, sarcoidosis, enfermedad del suero, paniculitis (incluyendo eritema nodoso)
Trastornos endocrinos	Rara	trastornos tiroideos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuente	desequilibrio electrolítico, dislipidemia, trastornos del apetito, cambio de peso
	Rara	Hemosiderosis
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	ansiedad y cambios de humor (incluyendo los síntomas asociados)
	Rara	intento de suicidio, delirio, trastorno mental

Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	dolores de cabeza (incluyendo migraña), alteraciones sensitivas
	Poco frecuente	neuropatías periféricas, mareo, temblor
	Rara	crisis, neuritis de pares craneales, alteración de la coordinación o del equilibrio
	No conocida	esclerosis múltiple*, Síndrome de Guillain-Barré*
Trastornos oculares	Poco frecuente	trastornos visuales (incluyendo visión reducida), inflamación del ojo y del párpado, trastorno del lagrimeo
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	tinnitus, vértigo
Trastornos cardiacos	Poco frecuente	cardiomiopatías (incluyendo insuficiencia cardiaca), trastornos isquémicos de las arterias coronarias, arritmias (incluyendo fibrilación auricular), palpitaciones
	Rara	pericarditis, bloqueo auriculoventricular
Trastornos vasculares	Frecuente	Hipertensión
	Poco frecuente	hemorragia o sangrado (cualquier localización), hipercoagulación (incluyendo tromboflebitis, embolia pulmonar), síncope, edema (incluyendo periférico, facial), equimosis (incluyendo hematoma, petequias)
	Rara	accidente cerebrovascular, arteriosclerosis, fenómeno de Raynaud, livedo reticularis, telangiectasia
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	asma y síntomas relacionados, derrame pleural y sus síntomas, congestión e inflamación del tracto respiratorio, tos
	Rara	enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Nausea
	Poco frecuente	ascitis, úlcera y perforación gastrointestinal, inflamación del tracto gastrointestinal (cualquier localización), estomatitis, dispepsia, distensión abdominal, sequedad orofaríngea
	Rara	odinofagia, hipermotilidad
Trastornos hepatobiliares	Frecuente	hepatitis (incluyendo aumento de las enzimas hepáticas)
	Poco frecuente	hepatopatía (incluyendo cirrosis), colestasis, aumento de la bilirrubina sanguínea
	Rara	Colelitiasis
Trastornos de la piel	Frecuente	Exantema

y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	alopecia, nuevo episodio o empeoramiento de la psoriasis (incluyendo psoriasis pustulosa palmoplantar) y trastornos relacionados, dermatitis y eccema, trastornos de la glándula sudorípara, úlceras cutáneas, fotosensibilidad, acné, pigmentación de la piel, sequedad de la piel, trastornos de las uñas y de los lechos ungueales
	Rara	exfoliación y descamación de la piel, trastornos vesiculares, trastornos en la textura del pelo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuente	trastornos musculares, aumento de la creatinfosfoquinasa sanguínea
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	insuficiencia renal, sangre en orina, síntomas uretrales y de la vejiga
	Rara	nefropatía (incluyendo nefritis)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	trastornos hemorrágicos uterinos y del ciclo menstrual (incluyendo amenorrea), trastornos de la mama
	Rara	disfunción sexual
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	pirexia, dolor (cualquier localización), astenia, prurito (cualquier localización), reacciones en el lugar de la inyección
	Poco frecuente	escalofríos, enfermedad de tipo gripal, percepción de la temperatura alterada, sudores nocturnos, rubor
	Rara	Fístula (cualquier localización)
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	aumento de la fosfatasa alcalina sanguínea, prolongación del tiempo de coagulación
	Rara	aumento del ácido úrico sanguíneo
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Poco frecuente	lesiones en la piel, problemas de cicatrización

* Estos acontecimientos se han relacionado con la clase de antagonistas-TNF, pero no se conoce la incidencia con certolizumab pegol.

Las siguientes reacciones adversas adicionales se han observado con poca frecuencia con Cimzia® en otras indicaciones: estenosis gastrointestinal y obstrucciones, deterioro de la salud física general, aborto espontáneo y azoospermia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide controlados con placebo la frecuencia de la incidencia de casos nuevos de infecciones fue 1,03 por paciente/año para todos los pacientes

tratados con Cimzia® y 0,92 por paciente/año para los pacientes tratados con placebo. Las infecciones consistieron fundamentalmente en infecciones del tracto respiratorio superior, infecciones del tracto urinario, e infecciones del tracto respiratorio inferior e infecciones virales por herpes.

En los ensayos clínicos controlados con placebo hubo más nuevos casos de infecciones graves en los grupos de tratamiento con Cimzia® (0,07 por paciente/año para todas las dosis) en comparación con los grupos placebo (0,02 por paciente/año). Las infecciones graves más frecuentes incluyeron neumonía, infección por tuberculosis. Las infecciones graves también incluían infecciones oportunistas invasivas (por ej. pneumocistosis, esofagitis fúngica, nocardiosis y herpes zoster diseminado). No hay evidencia de un aumento del riesgo de infecciones con la exposición continua a lo largo del tiempo.

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide con Cimzia®, en los que fueron tratados un total de 4.049 pacientes, lo que representa 9.277 paciente/años, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, se observaron 121 neoplasias incluyendo 5 casos de linfoma. En los ensayos clínicos en artritis reumatoide con Cimzia®, los casos de linfoma se encontraron con una tasa de incidencia de 0,05 por 100 paciente/años y el melanoma con una tasa de incidencia de 0,08 por 100 paciente/años. Se observó también un caso de linfoma en el ensayo clínico en Fase III de artritis psoriásica.

Autoinmunidad

En los estudios pivotales, de los pacientes que al inicio eran AAN negativos el 16,7% de los tratados con Cimzia® desarrollaron valores de AAN positivos, en comparación con el 12,0% de los pacientes en el grupo placebo. De los pacientes que al inicio eran anticuerpos anti-dsDNA negativos el 2,2% de los tratados con Cimzia® desarrollaron valores de anticuerpos anti-dsDNA positivos, en comparación con el 1,0% de los pacientes en el grupo placebo. Tanto en los ensayos clínicos de seguimiento abiertos como en los controlados con placebo en artritis reumatoide se notificaron con poca frecuencia casos de síndromes de tipo lupus. Raramente se han notificado otras enfermedades mediadas por el sistema inmunitario; no se conoce la relación causal con Cimzia®. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Cimzia® sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Reacciones en el lugar de la inyección

En los ensayos clínicos en artritis reumatoide controlados con placebo el 5,8% de los pacientes tratados con Cimzia® desarrollaron reacciones en el lugar de la inyección como eritema, picor, hematoma, dolor o hinchazón, en comparación con el 4,8% de los pacientes que recibieron placebo. En el 1,5% de los pacientes tratados con Cimzia® se observó dolor en el lugar de la inyección, sin que en ningún caso condujera a retirada.

Aumento de la creatina fosfoquinasa

La frecuencia del aumento de la creatina fosfoquinasa (CPK) fue generalmente mayor en pacientes con EANR en comparación con la población con AR. La frecuencia se incrementó tanto en los pacientes tratados con placebo (2,8% vs 0,4% en las poblaciones de EANR y AR, respectivamente) como en los pacientes tratados con Cimzia® (4,7% vs 0,8% en las poblaciones con EANR y AR, respectivamente). Los aumentos de CPK en el estudio de EANR fueron en la mayoría de leves a moderados, breves en su naturaleza y con un significado clínico no conocido y sin casos que llevaran al abandono.

Seguridad de Etanercept

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son reacciones en la zona de inyección (tales como dolor, hinchazón, picor, enrojecimiento y sangrado en el lugar de punción), infecciones (tales como infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, infecciones vesicales e infecciones cutáneas), reacciones alérgicas, desarrollo de autoanticuerpos, picor y fiebre.

Se han notificado también reacciones adversas graves con Enbrel®. Los antagonistas de TNF, como Enbrel®, afectan al sistema inmune, y su utilización puede afectar a las defensas del organismo frente a infecciones y cáncer. Las infecciones graves afectan a menos de 1 de cada 100 pacientes tratados con Enbrel®. Las notificaciones incluyen infecciones mortales y potencialmente mortales y sepsis. También se han notificado varias neoplasias con el uso de Enbrel®, incluyendo cánceres de mama, pulmón, piel y ganglios linfáticos (linfoma).

Así mismo también se han notificado reacciones hematológicas, neurológicas y autoinmunes graves. Estas incluyen casos raros de pancitopenia, y casos muy raros de anemia aplásica. Con el uso de Enbrel®, también se han observado casos raros o muy raros de desmielinización central y periférica, respectivamente. También ha habido notificaciones de lupus, enfermedades relacionadas con lupus y vasculitis.

Listado tabulado de reacciones adversas

El siguiente listado de reacciones adversas se basa en la experiencia de los ensayos clínicos en adultos y en la experiencia post-comercialización.

Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas están listadas por frecuencia (número de pacientes que se espera experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones:

Muy frecuentes: Infecciones (incluyendo infecciones del tracto respiratorio alto, bronquitis, cistitis, infecciones cutáneas).

Poco frecuentes: Infecciones graves (incluyendo neumonía, celulitis, artritis séptica, sepsis e infecciones parasitarias) *

Raras: Tuberculosis, infecciones oportunistas (incluyendo infecciones fúngicas invasivas, protozoarias, bacterianas, por micobacterias atípicas, infecciones víricas e infección por Legionella) *

Frecuencia no conocida: Infección por Listeria, reactivación de hepatitis B

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)

Poco frecuentes: Cáncer de piel no-melanoma*

Raras: Linfoma, melanoma

Frecuencia no conocida: Leucemia, carcinoma de células de Merkel

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Poco frecuentes: Trombocitopenia

Raras: Anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia*

Muy raras: Anemia aplásica*

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuentes: Reacciones alérgicas (ver trastornos de la piel y del tejido subcutáneo), formación de autoanticuerpos*

Poco frecuentes: Vasculitis sistémica (incluyendo vasculitis anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo positiva)

Raros: Reacciones alérgicas/anafilácticas graves (incluyendo angioedema, broncoespasmo), sarcoidosis

Frecuencia no conocida: Síndrome de activación macrofágica*, empeoramiento de los síntomas de dermatomiositis

Trastornos del sistema nervioso:

Raros: Convulsiones

Casos de desmielinización del SNC que sugieren esclerosis múltiple o afectación desmielinizante localizada como neuritis óptica y mielitis transversa

Muy raros: Casos de desmielinización periférica, incluyendo síndrome de Guillain-Barré, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, polineuropatía desmielinizante, y neuropatía motora multifocal

Trastornos oculares:
Poco frecuentes: Uveítis, escleritis

Trastornos cardíacos:
Raros: Insuficiencia cardíaca congestiva.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar) *

Trastornos hepatobiliares:
Poco frecuentes: Enzimas hepáticas aumentadas*
Raros: Hepatitis autoinmune

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Frecuentes: Prurito
Poco frecuentes: Angioedema, urticaria, erupción, erupción psoriasiforme, psoriasis (incluyendo de nueva aparición o empeoramiento y pustular, principalmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies)
Raros: Vasculitis cutánea (incluyendo vasculitis leucocitoclástica) síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme
Muy raros: Necrolisis epidérmica tóxica

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido subcutáneo:
Raros: Lupus eritematoso cutáneo subagudo, lupus eritematoso discoide, síndrome tipo lupus

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:
Muy frecuentes: Reacciones en la zona de inyección (incluyendo hemorragia, hematomas, eritema, picor, dolor, hinchazón) *
Frecuentes: Fiebre
* Ver la descripción de estas reacciones adversas que figura a continuación.

Descripción de ciertas reacciones adversas

Neoplasias y trastornos linfoproliferativos
Se observaron ciento veintinueve (129) nuevas neoplasias de distintos tipos en 4.114 pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel® en ensayos clínicos de hasta 6 años de duración aproximadamente, incluyendo 231 pacientes tratados con Enbrel® en combinación con metotrexato en el ensayo de 2 años controlado con comparador activo. Los porcentajes e incidencias en estos ensayos clínicos fueron similares a los esperados para la población estudiada.

Se notificaron un total de dos casos de neoplasias en los ensayos clínicos de aproximadamente 2 años de duración, en los que había 240 pacientes con artritis psoriásica tratados con Enbrel®. En los ensayos clínicos llevados a cabo durante más de dos años con 351 pacientes con espondilitis anquilosante, se notificaron 6 casos de neoplasias en pacientes tratados con Enbrel®. En un grupo de 2.711 pacientes con psoriasis en placas tratados con Enbrel®, en ensayos doble ciego y abiertos de hasta 2,5 años de duración, se notificaron 30 neoplasias y 43 cánceres de piel no-melanoma.

En un grupo de 7.416 pacientes tratados con Enbrel® en ensayos clínicos en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y psoriasis se notificaron 18 linfomas.

Durante el periodo post-comercialización, se han recibido notificaciones de varias neoplasias (incluyendo cáncer de mama y pulmón y linfoma).

Reacciones en la zona de inyección

Los pacientes con enfermedades reumatológicas tratados con Enbrel® tuvieron una incidencia de reacciones en la zona de inyección significativamente mayor que los pacientes tratados con placebo (36% frente a 9%). Las reacciones en la zona de inyección ocurrieron normalmente en el primer mes. La duración media fue aproximadamente de 3 a 5 días. En los grupos tratados con Enbrel®, la mayoría de las reacciones en la zona de inyección no fueron tratadas; de los pacientes a los que se les administró tratamiento, la mayoría recibió preparaciones tópicas, tales como corticosteroides, o antihistamínicos orales. Adicionalmente, algunos pacientes desarrollaron reacciones de recuerdo en la zona de inyección, caracterizadas por una reacción cutánea en la zona de inyección más reciente, así como por la aparición simultánea de reacciones en zonas de inyección previas. Estas reacciones fueron generalmente transitorias y no se repitieron con el tratamiento.

En los ensayos controlados en pacientes con psoriasis en placas, aproximadamente el 13,6% de los pacientes tratados con Enbrel® desarrollaron reacciones en la zona de inyección durante las primeras 12 semanas de tratamiento, frente al 3,4% de los pacientes tratados con placebo.

Infecciones graves

En los ensayos clínicos controlados con placebo, no se observó aumento alguno en la incidencia de infecciones graves (con resultado de muerte, potencialmente mortales o que requieren hospitalización o la administración de antibióticos por vía intravenosa). Las infecciones graves ocurrieron en un 6,3% de los pacientes con artritis reumatoide tratados con Enbrel® durante un período de tiempo de hasta 48 meses. Estas incluyeron abscesos (en diferentes lugares), bacteriemia, bronquitis, bursitis, celulitis, colecistitis, diarrea, diverticulitis, endocarditis (sospecha), gastroenteritis, hepatitis B, herpes zoster, úlcera en piernas, infección bucal, osteomielitis, otitis, peritonitis, neumonía, pielonefritis, sepsis, artritis séptica, sinusitis, infección cutánea, úlcera cutánea, infección del tracto urinario, vasculitis e infección de heridas. En el

ensayo controlado con comparador activo de 2 años de duración, donde los pacientes eran tratados con Enbrel® en monoterapia, con metotrexato en monoterapia o con Enbrel® combinado con metotrexato, las tasas de infecciones graves fueron similares entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, no se puede excluir que la combinación de Enbrel® con metotrexato pudiera estar asociada con un incremento en la tasa de infecciones.

En los ensayos clínicos controlados con placebo de hasta 24 semanas de duración, en psoriasis en placas, no hubo diferencias en las tasas de infección entre los pacientes tratados con Enbrel® y los tratados con placebo. Las infecciones graves ocurridas en pacientes tratados con Enbrel® incluyen celulitis, gastroenteritis, neumonía, colecistitis, osteomielitis, gastritis, apendicitis, fascitis por estreptococos, miositis, shock séptico, diverticulitis y abscesos. En los ensayos doble ciego y abiertos en artritis psoriásica, se notificó un caso de 1 paciente que presentó una infección grave (neumonía).

Durante el uso de Enbrel® se han notificado infecciones graves y mortales; los patógenos identificados incluyen bacterias, micobacterias (incluyendo tuberculosis), virus y hongos. Algunas se produjeron a las pocas semanas después de iniciar el tratamiento con Enbrel® en pacientes que, además de su artritis reumatoide, presentaban enfermedades subyacentes (por ejemplo, diabetes, insuficiencia cardíaca congestiva, antecedentes de infecciones activas o crónicas). El tratamiento con Enbrel® puede incrementar la mortalidad en pacientes con sepsis demostrada.

Se han notificado infecciones oportunistas en asociación con Enbrel®, incluyendo infecciones fúngicas invasivas, parasitarias (incluyendo las infecciones protozoarias), víricas (incluyendo herpes zoster) bacterianas (incluyendo las producidas por Listeria y Legionella) y por micobacterias atípicas. En un conjunto de datos de ensayos clínicos, la incidencia global de infecciones oportunistas fue del 0,09% para los 15.402 sujetos que recibieron Enbrel®. La tasa ajustada por exposición fue de 0,06 acontecimientos por 100 pacientes-año. Durante la experiencia post-comercialización, aproximadamente la mitad de todos los casos clínicos de infecciones oportunistas en todo el mundo fueron infecciones fúngicas invasivas. Las infecciones fúngicas invasivas más comúnmente notificadas fueron por Candida, Pneumocystis, Aspergillus e Histoplasma. Las infecciones fúngicas invasivas explicaron más de la mitad de las muertes de los pacientes que desarrollaron infecciones oportunistas. La mayoría de los casos con desenlace de muerte fueron en pacientes con Pneumocystis pneumoniae, infecciones fúngicas sistémicas no especificadas y aspergilosis.

Autoanticuerpos

En pacientes adultos, se analizaron muestras de suero en distintos puntos de los ensayos para la determinación de autoanticuerpos. De los pacientes con artritis reumatoide evaluados, el porcentaje de pacientes que desarrollaron nuevos ANA positivos (>=40) fue superior en los pacientes tratados con Enbrel® (11%) que en los tratados con placebo (5%). El porcentaje de

pacientes que desarrolló nuevos anticuerpos positivos anti ADN de doble cadena fue también superior por radioinmunoensayo (15% de los pacientes tratados con Enbrel® frente al 4% de los pacientes tratados con placebo) y con el ensayo Crithidia luciliae (3% de los pacientes tratados con Enbrel® frente a ningún paciente de los tratados con placebo). La proporción de pacientes tratados con Enbrel® que desarrollaron anticuerpos anticardiolipina aumentó de forma similar en comparación con los pacientes tratados con placebo. No se conoce el impacto del tratamiento a largo plazo con Enbrel® sobre el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

Ha habido casos raros de pacientes, incluyendo pacientes con factor reumatoide positivo, que han desarrollado otros autoanticuerpos junto a un síndrome tipo lupus o a erupciones compatibles clínicamente, y tras la realización de biopsia, con lupus cutáneo subagudo o lupus discoide.

Pancitopenia y anemia aplásica

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de pancitopenia y anemia aplásica, algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Enfermedad pulmonar intersticial

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (incluyendo neumonitis y fibrosis pulmonar), algunos de los cuales tuvieron desenlace de muerte.

Tratamiento concomitante con anakinra

En los ensayos en los que pacientes adultos recibieron tratamiento concomitante con Enbrel® y anakinra, se observó una tasa superior de infecciones graves en comparación con los que recibieron sólo Enbrel®, y un 2% de los pacientes (3/139) desarrollaron neutropenia (recuento de neutrófilos totales <1.000/mm3). Durante la fase neutropénica, un paciente desarrolló celulitis que se resolvió tras su hospitalización.

Enzimas hepáticas aumentadas

En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados de etanercept para todas las indicaciones, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas en pacientes que estaban recibiendo etanercept sin tratamiento concomitante con metotrexato fue del 0,54% (frecuencia: poco frecuente). En los periodos de doble ciego de los ensayos clínicos controlados que permitieron el tratamiento concomitante con etanercept y metotrexato, la frecuencia (porcentaje de incidencia) de acontecimientos adversos de enzimas hepáticas aumentadas fue del 4,18% (frecuencia: frecuente).

Población pediátrica

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil

En general, las reacciones adversas en pacientes pediátricos con artritis idiopática juvenil fueron similares en frecuencia y tipo, a las observadas en pacientes adultos. En los siguientes párrafos se comentan las diferencias con adultos y otras consideraciones especiales.

Los tipos de infecciones observados en los ensayos clínicos realizados en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años, con artritis idiopática juvenil, fueron generalmente de leves a moderados y concordaban con los comúnmente observados en la población pediátrica ambulatoria. Entre las reacciones adversas graves notificadas se incluyen varicela con signos y síntomas de meningitis aséptica que se resolvió sin secuelas, apendicitis, gastroenteritis, depresión/trastornos de personalidad, úlcera cutánea, esofagitis/gastritis, shock séptico por estreptococos del grupo A, diabetes mellitus tipo I, e infección en tejidos blandos y en heridas postoperatorias.

En un ensayo realizado en niños con artritis idiopática juvenil, de edades comprendidas entre 4 y 17 años, 43 de 69 niños (62%) experimentaron una infección mientras recibían Enbrel® durante 3 meses de ensayo (Parte 1, fase abierta), y la frecuencia y gravedad de las infecciones fue similar en los 58 pacientes que completaron los 12 meses de la fase de extensión abierta. Los tipos y la proporción de acontecimientos adversos en pacientes con artritis idiopática juvenil fueron similares a las observadas en los ensayos con Enbrel® en pacientes adultos con artritis reumatoide, siendo la mayoría de carácter leve. Varios acontecimientos adversos se notificaron con más frecuencia en 69 pacientes con artritis idiopática juvenil que recibieron Enbrel® durante 3 meses, en comparación con los 349 pacientes adultos con artritis reumatoide. Estos incluyen cefalea (19% de los pacientes, 1,7 acontecimientos por paciente año), náuseas (9%, 1,0 acontecimientos por paciente año), dolor abdominal (19%, 0,74 acontecimientos por paciente año) y vómitos (13%, 0,74 acontecimientos por paciente año).

Se notificaron 4 casos de síndrome de activación macrofágica en ensayos clínicos en artritis idiopática juvenil.

Durante el periodo post-comercialización, se han notificado casos de enfermedad inflamatoria intestinal y uveítis en pacientes con AIJ en tratamiento con Enbrel®, entre los que se incluyen un número muy pequeño de casos que experimentaron una recuperación positiva tras interrumpir el tratamiento.

Reacciones adversas en pacientes pediátricos con psoriasis en placas.

En un ensayo de 48 semanas en 211 niños de edades entre 4 y 17 años, con psoriasis pediátrica en placas, los acontecimientos adversos notificados fueron similares a los observados en ensayos anteriores en adultos con psoriasis en placas.

Seguridad de Golimumab

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al medicamento (RAM) más frecuente notificada en el periodo controlado de los ensayos pivotales en AR, APs, EA, EANR, y CU, fue la infección del tracto respiratorio superior, produciéndose en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab, en comparación con el 11,0% de los pacientes control. Las reacciones adversas más graves que se han notificado con golimumab son infecciones graves (como sepsis, neumonía, TB, infecciones fúngicas invasivas e infecciones oportunistas), trastornos desmielinizantes, la reactivación del VHB, ICC, procesos autoinmunes (síndrome tipo lupus), reacciones hematológicas, hipersensibilidad sistémica grave (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis, linfoma y leucemia.

Tabla de reacciones adversas

En la tabla se enumeran las reacciones adversas al medicamento (RAM) observadas en los ensayos clínicos y las notificadas de la experiencia postcomercialización a nivel mundial con el uso de golimumab. Dentro de la clasificación por órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran según su frecuencia de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100); raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla de las RAM

Infecciones e infestaciones Muy frecuentes: Infección del tracto respiratorio superior (nasofaringitis, faringitis, laringitis y rinitis) Frecuentes: Infecciones bacterianas (como celulitis), infección del tracto respiratorio inferior (como neumonía), infecciones víricas (como influenza y herpes), bronquitis, sinusitis, infecciones fúngicas superficiales, absceso Poco frecuentes: Sepsis incluyendo shock séptico, pielonefritis Raras: Tuberculosis, infecciones oportunistas (como infecciones fúngicas invasivas [histoplasmosis, coccidioidomicosis y neumocistiasis], bacterianas, infección por micobacterias atípicas y protozoos), reactivación de la hepatitis B, artritis bacteriana, bursitis infecciosa
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas Poco frecuentes: Neoplasias (como cáncer de piel, carcinoma de células escamosas, nevus melanocítico) Raras: Linfoma, leucemia, melanoma, carcinoma de células de Merkel Frecuencia no conocida: Linfoma de células T hepatoesplénico*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático Frecuentes: Anemia Poco frecuentes: Leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia Raras: Anemia aplásica
Trastornos del sistema inmunológico Frecuentes: Reacciones alérgicas (broncoespamos, hipersensibilidad, urticaria), autoanticuerpos positivos Raras: Reacciones graves de hipersensibilidad sistémica (incluyendo reacción anafiláctica), vasculitis (sistémica), sarcoidosis
Trastornos endocrinos Poco frecuentes: Trastorno de tiroides (como hipotiroidismo, hipertiroidismo y bocio)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición Poco frecuentes: Glucosa elevada en sangre, lípidos elevados
Trastornos psiquiátricos Frecuentes: Depresión, insomnio
Trastornos del sistema nervioso Frecuentes: Mareo, cefalea, parestesias Poco frecuentes: Alteraciones del equilibrio Raras: Trastornos desmielinizantes (central y periférico), disgeusia
Trastornos oculares: Poco frecuentes: Trastornos visuales (como visión borrosa y disminución de la agudeza visual), conjuntivitis, alergia ocular (como prurito e irritación)
Trastornos cardíacos Poco frecuentes: Arritmia, trastorno isquémico de las arterias coronarias Raras: Insuficiencia cardiaca congestiva (nueva aparición o empeoramiento)
Trastornos vasculares Frecuentes: Hipertensión Poco frecuentes: Trombosis (como venosa profunda y aórtica), rubefacción Raras: Fenómeno de Raynaud
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuentes: Asma y síntomas relacionados (como sibilancias e hiperactividad bronquial) Poco frecuentes: Enfermedad pulmonar intersticial
Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Dispepsia, dolor abdominal y gastrointestinal, náuseas, alteraciones gastrointestinales inflamatorias (como gastritis y colitis), estomatitis Poco frecuentes: Estreñimiento, enfermedad por reflujo gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares Frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada Poco frecuentes: Colelitiasis, trastornos hepáticos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Frecuentes: Prurito, erupción, alopecia, dermatitis Poco frecuentes: Reacción cutánea ampollosa, psoriasis (por nueva aparición o empeoramiento de psoriasis preexistente, palmar/plantar y pustular), urticaria Raras: Exfoliación de la piel, vasculitis (cutánea)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Raras: Síndrome tipo lupus
Trastornos renales y urinarios Raras: Trastornos vesicales, trastornos renales
Trastornos del aparato reproductor y de la mama Poco frecuentes: Trastornos de la mama, trastornos menstruales
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración Frecuentes: Pirexia, astenia, reacción en la zona de inyección (como eritema, urticaria, induración, dolor, cardenales, prurito, irritación y parestesias en la zona de inyección), malestar torácico Raras: Alteración de la cicatrización
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Frecuentes: Fracturas óseas

* Observado con otros antagonistas del TNF.

A lo largo de esta sección, la mediana de duración del seguimiento (aproximadamente 4 años) se presenta, en general, para todos los tratamientos de golimumab. Donde el tratamiento de golimumab se describe por dosis, la mediana de duración del seguimiento varía (aproximadamente, 2 años para dosis de 50 mg y aproximadamente, 3 años para dosis de 100 mg), ya que los pacientes pueden haber cambiado entre las dosis.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La reacción adversa más frecuente notificada, en el periodo controlado de los ensayos pivotales, fue la infección del tracto respiratorio superior, presente en el 12,6% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 60,8; intervalo de confianza [IC] del 95%: 55,0, 67,1) en comparación con el 11,0% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 54,5; IC del 95%: 46,1, 64,0). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100 pacientes-año de infecciones del tracto respiratorio superior fue de 34,9 episodios, IC del 95%: 33,8, 36,0 en los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de los ensayos pivotales, se observaron infecciones en el 23,0% de los pacientes tratados con golimumab (incidencia por cada 100 pacientes-año: 132,0; IC del 95%: 123,3, 141,1) en comparación con el 20,2% de los pacientes control (incidencia por cada 100 pacientes-año: 122,3; IC del 95%: 109,5, 136,2). En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de aproximadamente 4 años, la incidencia por cada 100

pacientes-año de infecciones fue de 81,1 episodios, IC del 95%: 79,5, 82,8 en los pacientes tratados con golimumab.

En el período controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EANR, se observaron infecciones graves en el 1,2% de los pacientes tratados con golimumab y en el 1,2% de los pacientes control. Durante el seguimiento la incidencia de infecciones graves por cada 100 pacientes-año en el período controlado de los ensayos en AR, APs, EA y EANR, fue de 7,3 episodios; IC del 95%: 4,6, 11,1 en el grupo de tratamiento con golimumab 100 mg, 2,9; IC del 95%: 1,2, 6,0 en el grupo de tratamiento con golimumab 50 mg y 3,6; IC del 95%: 1,5, 7,0 en el grupo placebo. En el período controlado de los ensayos de CU de inducción con golimumab, se observaron infecciones graves en el 0,8% de los pacientes tratados con golimumab en comparación con el 1,5% de los pacientes tratados con placebo. Las infecciones graves detectadas en los pacientes tratados con golimumab fueron tuberculosis, infecciones bacterianas, incluida sepsis y neumonía, infecciones fúngicas invasivas y otras infecciones oportunistas. Algunas de estas infecciones han tenido un desenlace mortal. En las fases controladas y no controladas de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas y TB en pacientes tratados con golimumab 100 mg en comparación con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. La incidencia por cada 100 pacientes-año de todas las infecciones graves fue de 4,1 episodios, IC del 95%: 3,6, 4,5 en los pacientes tratados con golimumab 100 mg y de 2,5 episodios, IC del 95%: 2,0, 3,1 en los pacientes tratados con golimumab 50 mg.

Neoplasias

Linfoma

En los ensayos pivotales, la incidencia de linfoma en los pacientes tratados con golimumab fue mayor que la esperada en la población general. En las fases controladas y no controladas de estos ensayos con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de linfoma en pacientes tratados con golimumab 100 mg comparada con los pacientes tratados con golimumab 50 mg. Se diagnosticó linfoma en 11 pacientes (1 en el grupo de tratados con golimumab 50 mg y 10 en los grupos de tratados con golimumab 100 mg) con una incidencia (IC del 95%) por cada 100 pacientes-año durante el seguimiento de 0,03 (0,00, 0,15) y de 0,13 (0,06, 0,24) episodios con golimumab 50 mg y 100 mg, respectivamente, y de 0,00 (0,00, 0,57) episodios con placebo. La mayoría de los linfomas se produjeron en el estudio GO-AFTER, que reclutó pacientes previamente expuestos a agentes anti-TNF, siendo su enfermedad de mayor duración y más refractaria.

Neoplasias distintas al linfoma

En los períodos controlados de los ensayos pivotales y durante aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue similar en el grupo tratado con golimumab y en los grupos control. Durante

aproximadamente 4 años de seguimiento, la incidencia de neoplasias distintas al linfoma (excluyendo cáncer de piel no melanoma) fue similar a la de la población general.

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticó cáncer de piel no melanoma en cinco pacientes tratados con placebo, 10 con golimumab 50 mg y 31 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,36 (0,26, 0,49) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo.

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se diagnosticaron neoplasias, sin incluir melanoma, linfoma ni cáncer de piel no melanoma, en cinco pacientes tratados con placebo, 21 con golimumab 50 mg y 34 con golimumab 100 mg, siendo la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de 0,48 (0,36, 0,62) con golimumab combinado y de 0,87 (0,28, 2,04) con placebo.

Casos notificados en los ensayos clínicos en asma

En un ensayo clínico exploratorio, los pacientes con asma grave persistente recibieron una dosis de carga de golimumab (150% de la dosis asignada) por vía subcutánea en la semana 0, seguida de golimumab 200 mg, golimumab 100 mg o golimumab 50 mg por vía subcutánea cada cuatro semanas hasta la semana 52. Se notificaron ocho neoplasias en el grupo combinado de tratamiento con golimumab (n = 230) y ninguno en el grupo placebo (n = 79). Se notificó linfoma en un paciente, cáncer de piel no melanoma en dos pacientes y otras neoplasias en cinco pacientes. No se observó un agrupamiento específico de ningún tipo de neoplasia.

Durante la fase controlada con placebo del ensayo, la incidencia (IC del 95%) de todas las neoplasias por 100 pacientes y año de seguimiento en el grupo de tratamiento con golimumab fue de 3,19 (1,38, 6,28). En este ensayo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento en los tratados con golimumab fue de 0,40 (0,01, 2,20) para el linfoma, de 0,79 (0,10, 2,86) para el cáncer de piel no melanoma y de 1,99 (0,64, 4,63) para otras neoplasias. En los pacientes que recibieron placebo, la incidencia (IC del 95%) por 100 pacientes y año de seguimiento de estas neoplasias fue de 0,00 (0,00, 2,94). Se desconoce la relevancia de este dato.

Trastornos neurológicos

En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales con una mediana de seguimiento de hasta 3 años, se observó una mayor incidencia de enfermedad desmielinizante en pacientes tratados con golimumab 100 mg en comparación con pacientes tratados con golimumab 50 mg.

Elevaciones de las enzimas hepáticas

En el período controlado de los ensayos pivotales en AR y APs, la proporción de pacientes tratados con golimumab y de pacientes control que presentaron elevación leve de la ALT (> 1 y < 3 x límite superior de la normalidad [LSN]) fue similar (del 22,1% al 27,4%); en los ensayos en EA y en EANR, se observó una elevación leve de la ALT en un mayor número de pacientes tratados con golimumab (26,9%) que de pacientes control (10,6%). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en AR y APs, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 5 años la incidencia de la elevación leve de la ALT también fue similar en los pacientes tratados con golimumab y en los pacientes control. En el período controlado de los ensayos pivotales en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones leves de la ALT (> 1 y < 3x LSN) en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y pacientes control (de 8,0% a 6,9%, respectivamente). En los periodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación leve de la ALT fue del 24,7% en pacientes que reciben golimumab durante el período de mantenimiento del estudio en CU.

En el período controlado de los ensayos pivotales en AR y EA, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue poco frecuente y se observó en más pacientes tratados con golimumab (del 0,4% al 0,9%) que en pacientes control (0,0%). No se observó esta tendencia en la población con APs. En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en AR, APs y EA, con una mediana de seguimiento de 5 años, la elevación de la ALT ≥ 5 x LSN tuvo una incidencia similar en los pacientes tratados con golimumab y los pacientes control. Por lo general, estas elevaciones fueron asintomáticas y las alteraciones disminuyeron o desaparecieron al continuar o suspender el tratamiento con golimumab o al modificar los medicamentos concomitantes. No se notificaron casos en los períodos controlados y no controlados del ensayo de la EANR (hasta 1 año). En los períodos controlados de los ensayos pivotales en CU de inducción con golimumab, se observaron elevaciones de la ALT ≥ 5 x LSN en proporciones similares entre pacientes tratados con golimumab y tratados con placebo (de 0,3% a 1,0%, respectivamente). En los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales en CU, con una mediana de seguimiento de aproximadamente 2 años, la proporción de pacientes con elevación de la ALT ≥ 5 x LSN fue del 0,8% en pacientes que reciben golimumab durante el período de mantenimiento del estudio en CU.

Dentro de los ensayos pivotales en AR, APs, EA y EANR, un paciente en un ensayo en AR con alteraciones hepáticas previas y medicamentos como factor de confusión que había recibido golimumab sufrió una hepatitis ictérica no infecciosa que resultó mortal. No puede excluirse el papel de golimumab como un factor contribuyente o agravante.

Reacciones en la zona de inyección

En los períodos controlados de los ensayos pivotales, el 5,4% de los pacientes tratados con golimumab presentaron reacciones en la zona de inyección, frente al 2,0% en los pacientes

control. La presencia de anticuerpos anti-golimumab puede incrementar el riesgo de reacciones en la zona de inyección. La mayoría de las reacciones en la zona de inyección fueron leves o moderadas, siendo la manifestación más frecuente el eritema en la zona de inyección. Las reacciones en la zona de inyección no suelen requerir que se interrumpa el tratamiento.

En los ensayos controlados de fase IIb y/o III en AR, APs, EA, EANR, asma persistente grave y en los ensayos de fase II/III en CU, ningún paciente tratado con golimumab sufrió reacciones anafilácticas.

Autoanticuerpos

Durante el año de seguimiento de los períodos controlados y no controlados de los ensayos pivotales, el 3,5% de los pacientes tratados con golimumab y el 2,3% de los pacientes control tuvieron por primera vez un resultado positivo para ANA (título de 1:160 o mayor). La frecuencia de anticuerpos anti-DNA de doble cadena (anti-dsDNA) al año de seguimiento fue del 1,1% en los pacientes que al inicio del tratamiento habían sido negativos para dichos anticuerpos.

Población pediátrica

Artritis idiopática juvenil poliarticular

La seguridad de golimumab ha sido estudiada en un ensayo de fase III en 173 pacientes de 2 a 17 años con AIJp. El periodo medio de seguimiento fue de aproximadamente dos años. En este ensayo, el tipo y la frecuencia de las reacciones adversas notificadas fueron generalmente similares a aquellas observadas en los ensayos en AR en adultos.

Seguridad de Secukinumab

Resumen del perfil de seguridad

Un total de 6.804 pacientes han recibido Cosentyx en los ensayos clínicos con y sin enmascaramiento en diversas indicaciones (psoriasis en placas, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y otras enfermedades autoinmunes). De éstos, 3.671 pacientes se han expuesto a Cosentyx durante al menos un año, lo que representa una exposición de 6.450 paciente-año.

Reacciones adversas en psoriasis en placas

Se agruparon los datos de los cuatro estudios de fase III controlados con placebo en psoriasis en placas para evaluar la seguridad de Cosentyx hasta 12 semanas después del inicio del tratamiento. Se evaluaron 2.076 pacientes en total (de los cuales, 692 pacientes recibieron la dosis de 150 mg, 690, la de 300 mg y 694, el placebo).

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron las infecciones de las vías respiratorias altas (con mayor frecuencia rinofaringitis y rinitis). La mayoría de las reacciones fueron de naturaleza leve o moderada.

Reacciones adversas en artritis psoriásica

Cosentyx se estudió en dos ensayos controlados con placebo en artritis psoriásica con 1.003 pacientes (703 pacientes en Cosentyx y 300 pacientes en placebo) para una exposición total de 1.061 pacientes-años de exposición del ensayo (duración media de exposición para los pacientes tratados con secukinumab: 456 días en el Ensayo 1 en artritis psoriásica y 245 días en el Ensayo 2 en artritis psoriásica). El perfil de seguridad observado en pacientes con artritis psoriásica tratados con Cosentyx es consistente con el perfil de seguridad en psoriasis.

Reacciones adversas en espondilitis anquilosante

Cosentyx se estudió en dos ensayos controlados con placebo en espondilitis anquilosante con 590 pacientes (394 pacientes en Cosentyx y 196 pacientes en placebo) para un total de 755 pacientes-años de exposición del ensayo (duración media de exposición para los pacientes tratados con secukinumab: 469 días en el Ensayo 1 en espondilitis anquilosante y 460 días en el Ensayo 2 en espondilitis anquilosante). El perfil de seguridad observado en pacientes con espondilitis anquilosante tratados con Cosentyx es consistente con el perfil de seguridad en psoriasis.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos en psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, así como de la experiencia poscomercialización (tabla siguiente) se presentan según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada órgano y sistema, las reacciones adversas se ordenan por frecuencia, las más frecuentes primero. Las reacciones adversas se incluyen en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Además, las categorías de frecuencia se definen utilizando los siguientes criterios: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla de la lista de las reacciones adversas en los ensayos clínicos1) y experiencia poscomercialización

Sistema de Clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Muy frecuentes	Infecciones de las vías respiratorias altas
	Frecuentes	Herpes oral
	Poco frecuentes	Candidiasis oral
		Pie de atleta
		Otitis externa
	Frecuencia no conocida	Candidiasis en mucosas y cutánea (incluyendo candidiasis esofágica)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Neutropenia

Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Reacciones anafilácticas
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Conjuntivitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes	Rinorrea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Urticaria
1) En los ensayos clínicos controlados con placebo (fase III) en psoriasis en placas, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, los pacientes recibieron 300 mg, 150 mg, 75 mg o placebo durante 12 semanas (psoriasis) o 16 semanas (artritis psoriásica y espondilitis anquilosante) de duración del tratamiento.		

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

Durante la fase comparativa con placebo de los ensayos clínicos en psoriasis en placas (en los que un total de 1.382 pacientes recibieron Cosentyx y 694, el placebo, durante un período de hasta 12 semanas), se notificaron infecciones en el 28,7% de los pacientes del grupo de Cosentyx y en el 18,9% de los pacientes que recibieron el placebo. La mayoría de las infecciones se consideraron no graves, infecciones leves o moderadas de las vías respiratorias altas, como rinofaringitis, que no requirieron interrupción del tratamiento. Hubo un aumento de candidiasis en mucosa y piel, consistente con el mecanismo de acción, no graves, de leves a moderadas y que respondieron al tratamiento estándar sin tener que interrumpir el tratamiento. Las infecciones graves aparecieron en un 0,14% de los pacientes tratados con Cosentyx y en un 0,3% de los pacientes tratados con placebo.

Durante todo el periodo de tratamiento (un total de 3.430 pacientes tratados con Cosentyx durante 52 semanas, en la mayoría de los pacientes), se notificaron infecciones en el 47,5% de los pacientes tratados con Cosentyx (0,9 por paciente-año de seguimiento). El 1,2% de los pacientes tratados con Cosentyx notificaron infecciones graves (0,015 por paciente-año de seguimiento).

La tasa de infecciones observada en los ensayos clínicos en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante fue similar a la observada en los ensayos en psoriasis.

Neutropenia

En los ensayos clínicos de fase 3 en psoriasis, se ha observado con mayor frecuencia neutropenia con secukinumab que con placebo, pero en la mayoría de los casos fue leve, transitoria y reversible. Se notificó neutropenia <1,0-0,5x109/l (CTCAE Grado 3) en 18 de los 3.430 (0,5%) pacientes con secukinumab, independientemente de la dosis y sin una relación temporal con la infección en 15 de los 18 casos. No se notificaron casos de neutropenia más grave. Los otros 3

casos restantes fueron infecciones no graves que respondieron al tratamiento estándar y no requirieron interrumpir el tratamiento con Cosentyx.

La frecuencia de neutropenia en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante es similar a psoriasis. Se notificaron raros casos de neutropenia <0,5x109/l (CTCAE Grado 4).

Reacciones de hipersensibilidad

En los ensayos clínicos se ha observado urticaria y raros casos de reacción anafiláctica a Cosentyx.

Inmunogenicidad

En ensayos clínicos en psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, menos del 1% de los pacientes tratados con Cosentyx desarrollaron anticuerpos a secukinumab a lo largo de 52 semanas de tratamiento. Aproximadamente la mitad de los anticuerpos antifármaco producidos durante el tratamiento fueron neutralizantes, pero esto no se asoció a una pérdida de eficacia o a trastornos farmacocinéticos.